



Universidade Federal da Paraíba

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Ciências Farmacêuticas

Trabalho de Conclusão de Curso



Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com Inibidores de Tirosina Cinase

Leanio Eudes dos Santos Medeiros

Orientando

Robson Cavalcante Veras

Orientador

João Pessoa – PB

Março – 2014

LEANIO EUDES DOS SANTOS MEDEIROS

Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com Inibidores de Tirosina Cinase

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
conclusão do curso de graduação em
Farmácia da Universidade Federal da
Paraíba, para obtenção do título de
bacharel.

Robson Cavalcante Veras

Orientador

João Pessoa - PB

2014

M488e Medeiros, Leanio Eudes dos Santos.

Evolução da leucemia mielóide crônica frente à terapia com
inibidores de tirosina cinase / Leanio Eudes dos Santos Medeiros. - -
João Pessoa: [s.n.], 2014.

74f.

Orientador: Robson Cavalcante Veras.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

LEANIO EUDES DOS SANTOS MEDEIROS

**Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com
Inibidores de Tirosina Cinase.**

APROVADO EM / /2014

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

(Orientador)

Prof^a. Patrícia Maria Simões de Albuquerque

Prof^a. Dra. Fabíola Fialho Furtado

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por esta sempre presente em minha vida e principalmente nas horas mais difíceis, por ser o autor do meu destino, meu guia e meu salvador. Com ajuda Dele eu tive forças para ir além dos meus limites nestes cinco anos dedicados ao curso de Farmácia e não me deixou faltar forças para ir até o final e quebrar as barreiras. Obrigado Deus!

Aos meus pais **Neilda Pereira dos Santos Medeiros** e **João Eudes Medeiros** e meus irmãos **Leonardo Eudes dos Santos Medeiros** e **Leandro Eudes dos Santos Medeiros**, por terem sonhado e apoiado nas horas mais difíceis que passei durante toda a minha vida até aqui e sempre.

A minha noiva, **Núbia de Sousa Silva**, pelo companheirismo, carinho e amor. Obrigado pela sua compreensão e incentivo constante.

A todos os meus familiares, por todo o apoio e incentivo para que eu continuasse sempre em frente.

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras**, pelo apoio constante, pela sua sabedoria transmitida sem egoísmo, pela confiança e dedicação ao que faz. Muito Obrigado!

Agradeço aos membros da banca de avaliação que se dispôs a faltar no trabalho para vim avaliar o meu TCC e em especial a **Profª. Patrícia Maria Simões de Albuquerque**, que também mim ajudou e muito para a conclusão desse trabalho. Muito Obrigado.

Aos meus amigos, **Ricardo Cartaxo**, **Giovanne Alves**, **Lázaro Gomes**, **Ana Edite**, **Yuri Manguiera**, **Maria Emilia**, **Ramon Willian** entre tantos outros por terem me ajudado sempre que precisei, pelo companheirismo e amizade de cada um de vocês. Muito obrigado!

A todos vocês meus sinceros agradecimentos!

“Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades e corra riscos para executar seus sonhos.

Melhor é errar por tentar do que errar por omitir!”

Augusto Cury

Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com Inibidores de Tirosina Cinase.

Leanio Eudes dos Santos Medeiros, Robson Cavalcante Veras

(fone: 83-9996-5819; e-mail: leanioeudesfarmaceutico@yahoo.com.br)

(fone: 83-8892-0855; e-mail: robveras@msn.com)

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema ilustrativo de um Cariótipo típico de indivíduo com Cromossomo Philadelphia (Ph).....	34
Figura 2 - Translocação entre os cromossomos 9 e 22 (q34;11), gerando o cromossomo Ph.....	35
Figura 3 - Esquema representativo da LMC.....	38
Figura 4 - Vias de sinalização ativadas por BCR-ABL, Ras e PI3-k.....	40
Figura 5 - Cascata de sinalização celular mediada pela proteína BCR-ABL e inibição da Cinase ABL.....	47
Figura 6 - Estrutura química dos ITKs.....	48
Figura 7 - Mecanismo de ação dos ITKs.....	50

Lista de Quadros

Quadro 1 - Linha do tempo da LMC.....	23
Quadro 2 - Tipos de Câncer e sua classificação.....	28
Quadro 3 - Marcadores Tumorais.....	29
Quadro 4 - Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS.....	32
Quadro 5 - Critérios para definição de fase da LMC propostos por MDACC.....	36
Quadro 6 - Características dos ITKs.....	49

Lista de Abreviaturas

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARSA/T Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel associada à intensa Trombocitose

ATP Adenosina Trifosfato

AUC Área Abaixo da Curva

BCLXL B-cell lymphoma-extra large

BMO Biópsia de Medula Óssea

CB Crise Blástica

C_{max} Concentração Máxima

CR Citopenia Refratária com displasia

DCP Doenças da Cadeia Pesada

DLP-HIV Doenças Linfoproliferativas Associadas à Infecção pelo HIV

DLP-IDI Doenças Linfoproliferativas Associadas à Imunodeficiência Iatrogênica

DLP-IDP Doenças Linfoproliferativas Associadas à Imunodeficiência Primária

DLP-PT Doenças Linfoproliferativas Pós-Transplante

DLPST-EBV+I Doença Linfoproliferativa Sistêmica de Células T EBV+ da Pediátrica

DQ Domínio Cinase

EGF – Fator de Crescimento Epidérmico

EMA *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*

FA Fase Acelerada

FC Fase Crônica

FDA *Food and Drug Administration*

FISH Hibridização *In Situ* Fluorescente

GL Granulomatose Linfomatoide

GTP Guanosina Trifosfato

HCLa Histiocitose de Células de Langerhans

INCA Instituto Nacional de Câncer

INF- α Interferon-alfa

ITK Inibidor da Tirosina Cinase

JAK Janus Kinases

LAFM Leucemia Aguda de Fenótipo Misto

LAI Leucemia Aguda Indiferenciada

LA-NK Leucemia Agressiva de Células NK

LB Linfoma de Burkitt

LBi-LDGCB/LB Linfoma de Células B Inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt

LBi-LDGCB/LH Linfoma de Células B Inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o Linfoma de Hodgkin

LCM Linfoma de Células do Manto

LDGCB, SOE Linfoma Difuso de Grandes Células B, sem outras especificações

LDGCB-IC Linfoma Difuso de Grandes Células B associado à Inflamação Crônica

LEC, SOE Leucemia Eosinofílica Crônica, sem outras especificações

LF Linfoma Folicular

LF-Pele Linfoma Folicular Pele

LGCA-ALK- Linfoma de Grandes Células Anaplásicas, ALK negativo

LGCA-ALK+ Linfoma de Grandes Células Anaplásicas, ALK positivo

LGCB/DCM-HHV8+ Linfoma de Grandes Células B com origem na D. de Castleman Multicêntrica associada ao HHV-8 positivo

LGCB-ALK+ Linfoma de Grandes Células B ALK positivo

LGCB-IV Linfoma de Grandes Células B Intravascular

LGCB-Med Linfoma de Grandes Células B do Mediastino

LH Linfoma de Hodgkin

LH-C Linfoma de Hodgkin Clássico

LH-PLN Linfoma de Hodgkin, Predominância Linfocítica Nodular

LHV Linfoma Hydroa Vacciniforme Símile

Linfoma MALT Linfoma da zona Marginal Extranodal do tecido linfoide associado à mucosa

LLA Leucemia Linfóide Aguda

LLC Leucemia Linfóide Crônica

LLC/LL Leucemia Linfóide Crônica/Linfoma Linfocítico

LLL-B Leucemia/Linfoma Linfoblástico B

LLL-NK Leucemia/Linfoma Linfoblástico de células NK

LLL-T Leucemia/Linfoma Linfoblástico T

LLPL Linfoma Linfoplasmocítico

LLTA Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

LLTGG Leucemia Linfocítica de Células T Granulares Grandes

LMA Leucemia Mielóide Aguda

LMA, SOE Leucemia Mielóide Aguda, sem outras especificações

LMA/MD Leucemia Mielóide Aguda com Mielodisplasia

LMC Leucemia Mielóide Crônica

LMC, BCR-ABL1 neg Leucemia Mielóide Crônica atípica BCR-ABL1 negativa

LMC/BCR-ABL1+ Leucemia Mielóide Crônica BCR-ABL1 positiva

LMMC Leucemia Mielomonocítica Crônica

LMMCJ Leucemia Mielomonocítica Crônica Juvenil

LNC Leucemia Neutrófila Crônica

LNK/T-nasal Linfoma de Células NK/T, tipo nasal

LP-B Leucemia Prolinfocítica B

LPb Linfoma Plasmoblástico

LPE Linfoma Primário de Efusões

LPL-T Leucemia Prolinfocítica de Células T

LTAI Linfoma de Células T Angioimunoblástico

LT-E Linfoma de Células T associado à Enteropatia

LTGD-pele Linfoma de Células T Gama-Delta primário da pele

LT-HE Linfomas de Células T Hepatoesplênico

LTP, SOE Linfoma de Células T Periféricas, sem outras especificações

LT-SPS Linfomas de Células T Subcutâneo Paniculite-Símile

LZME Leucemia B da Zona Marginal Esplênica

LZMN Linfoma da Zona Marginal Nodal

MAPKs Mitogen-Activated Protein Kinases

MF Micose Fungoide

MFP Mielofibrose Primária

MI ou IM Mesilato de Imatinibe

MM Mieloma Múltiplo

MS Ministério da Saúde

mTOR Mammalian Target of Rapamycin")

NCDPB Neoplasia da Célula Dendrítica Plasmocitoide Blástica

NF-κB Nuclear Factor-κB

NICE *National Institute for Clinical Excellence*

NMI Neoplasia Mieloproliferativa Inclassificável

NMP/MD Neoplasia Mieloproliferativa/Mielodisplásica

NMP/MD-I Neoplasia Mieloproliferativa/Mielodisplásica Inclassificável

NM-T Neoplasia Mieloides relacionadas com Terapia

PCR Polymerase Chain Reaction

PDGF Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas

PDK Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1

Ph Filadélfia

Ph+ Filadélfia positivo

PI3-k Fosfatidilinositol-3 Cinase

PIP2 Fosfatidilinositol Bifosfato

PIP3 Fosfatidilinositol Trifosfato

PV Policitemia Vera

RT-PCR ou RQ-PCR Real Time Polymerase Chain Reaction

SCDF Sarcoma de Células Dendríticas Foliculares

SCDI Sarcoma de Células Dendríticas Interdigitantes

SCL Sarcoma de Células de Langerhans

SH Sarcoma Histiocítico

SIA-SUS Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SIM Sistema de Informação sobre Mortalidade

SM Sarcoma Mieloide

SMD Síndrome Mielodisplásicas

SMD/5q- Síndrome Mielodisplásicas associada a del (5q) isolada

SMD/AREB Síndrome Mielodisplásicas/Anemia Refratária com Excesso de Blastos

SMD/ARSA Síndrome Mielodisplásicas/Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel

SMD/I Síndrome Mielodisplásicas, Inclassificável

SMD-P Síndrome Mielodisplásicas Pediátrica

Sos Guanine Nucleotide Exchange Factor

SS Síndrome de Sézary

STATs Signal Transducers and Activators of Transcription

SUS Sistema Único de Saúde

TCDI Tumor de Células Dendríticas Indeterminadas

TCRF Tumor de Células Reticulares Fibroblásticas

TE Trombocitemia Essencial

TK Tirosina Cinase

TKI Inibidores de Tirosina Cinase

T_{max} Tempo Máximo

TMO Transplante de Medula Óssea

TRL Tricoleucemia

XGJD Xantogranuloma Juvenil Disseminado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	24
3. METODOLOGIA.....	25
4. FUDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
4.1 Câncer	26
4.2 Leucemias.....	29
4.3 Leucemia Mielóide Crônica	34
5. PERSPECTIVAS.....	59
6. Considerações Finais	62
REFERÊNCIAS.....	63

Evolução da leucemia mielóide crônica frente à terapia com inibidores de tirosina cinase

RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma enfermidade mieloproliferativa qualificada pelo desenvolvimento do clone das células hematopoiéticas que transportam o cromossomo Filadélfia (Ph), derivando da translocação entre os respectivos braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9:22) (q34;11). Como decorrência desta translocação molecular, há uma fusão originando o gene BCR-ABL, que codifica uma proteína anômala constitutivamente ativa. O desenvolvimento de inibidor da tirosina cinase (ITK) BCR-ABL, principiado há mais de uma década atrás, tem revolucionado a terapêutica da LMC. As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Oncologia e Hematologia. As informações foram retiradas de bases de dados bibliográficos, pesquisados desde de janeiro de 2013 até fevereiro de 2014, investigados no site do Ministério da Saúde, nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, e Science Direct e Portaria Nº 1.219, de 4 de novembro de 2013/MS. O tratamento da leucemia está concentrado em ampliar as possibilidades de cura e melhoria da qualidade de vida destes pacientes. A quimioterapia por via oral é um novo instrumento para o tratamento oncológico, e tem se mostrado eficaz e está se tornando mais frequente por ser simples, econômica, não invasiva e cada vez menos tóxica. Sendo possível ainda que o tratamento seja realizado na residência do paciente. Entre as terapêuticas disponíveis para a leucemia, está à quimioterapia oral através de agentes preventivos, como é o caso do Imatinibe (Glivec®), Dasatinibe (Sprycel®) e Nilotinibe (Tasigna®) que são quimioterápicos utilizados por pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Este estudo tem o intuito de revisar informações sobre a LMC e a evolução do tratamento frente aos ITK.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica, Inibidores de Tirosina Cinase, Câncer, Tratamento.

ABSTRACT

The Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative disease by developing skilled clone of hematopoietic cells carrying Philadelphia chromosome (Ph), deriving the respective translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22, t(9:22) (q34;11). As a result of this molecular translocation, there yielding a fusion BCR-ABL gene, which encodes an abnormal protein constitutively active. The development of tyrosine kinase (ITK) BCR -ABL, principled for more than a decade ago, has revolutionized the treatment of CML. The sources used for the development of scientific origin were working in the areas of Oncology and Hematology. The information was taken from bibliographic databases, searched from January 2013 until February 2014, investigated in the Ministry of Health website of Medline/PubMed, Scielo, Scirus, and Science Direct and Ordinance Nº 1219 data, November 4 2013/MS. The treatment of leukemia is focused on expanding the possibilities for healing and improving quality of life of these patients. The oral chemotherapy is a new tool for cancer treatment, and has been proven effective and is becoming more common because it is simple, economical, non-invasive and less toxic. Is also possible that the treatment is performed in the patient's home. Among the treatments available for leukemia, oral chemotherapy is through preventive agents, as is the case of imatinib (Glivec®), Dasatinib (Sprycel®) and Nilotinib (Tasigna®) that are used by chemotherapy patients with Chronic Myeloid Leukemia (LMC). This study aims to review information about CML and treatment progress against ITK.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Cancer, Treatment

1. INTRODUÇÃO

Os casos de câncer aumentam anualmente no mundo todo, sendo que, no Brasil, se estabelece como a segunda maior incidência de óbito por doenças, conforme o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde Brasileiro (MSB). (INCA, 2008; INCA, 2009).

A maioria das doenças malignas, independentemente do tipo, aparece como decorrência de uma série de mutações em uma célula progenitora que acarreta na perda do controle do crescimento, diferenciação e apoptose, procedendo em uma transformação maligna. A lista e sequência de transformações frequentemente identificados em um certo tipo de câncer parecem variar muito entre doentes diagnosticados com um mesmo tipo de câncer. Portanto, isso faz com que o diagnóstico e prognóstico fundamentados nas irregularidades genéticas sejam complexas para a maior parte das enfermidades malignas, no entanto há restrições para este modelo e uma delas é a LMC, na qual uma única mutação é suficiente para causar a transformação leucêmica total.

Um grande número de alterações fisiopatológicas é originada pela leucemia, cujo começo pode acontecer dias ou semanas antes do seu diagnóstico. Dentre as quais, destacam-se a anemia, neutropenia, trombocitopenia, febre, sangramentos, dor osteo articular, fadiga e dispneia. (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005; LOPES, 2009). Ao longo do tratamento, algumas alterações cinético-funcionais ainda podem ser analisadas, como uma redução na intensidade dos movimentos ativos e passivos, além da diminuição da força muscular, retardamento no desenvolvimento motor grosseiro, limitação da mobilidade funcional e falta de condicionamento físico. (EFFGEN, 2005).

Por ser uma doença rapidamente progressiva, a leucemia deve ter uma terapêutica antileucêmica específica, principiada do modo mais precoce possível, em geral dentro de 48 horas após o seu diagnóstico. (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005). Portanto nesta situação, a terapêutica tem por objetivo destruir as células neoplásicas para que a medula óssea volte a produzir células normais (INCA, 2010).

Entre os métodos terapêuticos frequentemente aplicados encontrar-se: a radioterapia, a quimioterapia e o transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células-tronco hematopoiéticas. (GUYTON; HALL, 2006; INCA, 2008).

A procura de alvos moleculares diferentemente expressos nos tumores e o desenvolvimento de novas drogas com habilidade de atingir estes alvos representam um modo menos tóxico e potencialmente mais efetivo de tratar doentes com câncer. De fato, desde os primórdios do desenvolvimento da quimioterapia contra o câncer deseja-se o alargamento de tratamentos que possam minimizar a toxicidade atribuída ao doente sem prejuízo da ação antitumoral da medicação. No passado, vários agentes quimioterápicos foram desenvolvidos de modo racional, mas não eram direcionados apenas contra o câncer, ainda comprometendo células normais. (FERREIRA; ROCHA, 2010).

Investimentos foram direcionados para o aprendizado e compreensão dos mecanismos moleculares que envolvem o controle dos processos normais de proliferação, diferenciação, morte celular programada e as causas de alterações nestes processos que pudessem estar vinculada ao desenvolvimento tumoral (FERREIRA; ROCHA, 2010).

A LMC é uma enfermidade mieloproliferativa qualificada pelo desenvolvimento do clone das células hematopoiéticas que transportam o cromossomo Filadélfia (Ph). (DRUKER et al, 2007). O cromossomo Ph deriva da translocação entre os respectivos braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22) (q34;11). Como decorrência desta translocação molecular, há uma fusão originando o gene BCR-ABL que codifica uma proteína constitutivamente ativa, a tirosina cinase BCR-ABL. (DRUKER et al, 2007; CORTES et al, 2009). Essa translocação está presente em 95% dos pacientes com LMC. (CORTES et al, 2009).

A atividade desregulada da proteína tirosina cinase BCR-ABL colabora para a mudança maligna da doença por alargar a proliferação granulocítica, atenuar a apoptose das células leucêmicas, diminuir a sensibilidade da regulação das células pelo estroma da medula óssea e beneficia a instabilidade genética. (CORTES et al, 2009). As tirosinocinases tornaram-se um foco importante no desenvolvimento de drogas alvo em Oncologia. A primeira molécula a efetivamente demonstrar o potencial dos inibidores de tirosinocinase (ITK) foi o Mesilato de Imatinibe (MI) que tem como alvo o BCR-ABL e C-KIT, entre outras. (FERREIRA; ROCHA, 2010). O C-KIT (CD117) é um importante marcador de superfície de célula utilizado para identificar determinados tipos de células hematopoiéticas progenitoras na medula óssea. (LEONG et al, 2008). Ele também é um receptor tirosinocinase tipo III, o qual liga-se ao fator formando um dímero. Este dímero possui atividade tirosinocinase intrínseca,

uma vez ativo promoverá fosforilação e consequente ativação de moléculas de transdução. O receptor tirosinocinase C-KIT é expresso em células estaminais hematopoiéticas e progenitoras e em vários tecidos não-hematopoiéticos. No sistema hematopoiético, C-KIT é essencial para a proliferação, sobrevivência e diferenciação. (EDLING; HALLBERG, 2007). Outra droga disponível é o Dasatinibe que consiste em um ITK de uso oral cujo alvo inclui cinco famílias de tirosina cinase envolvidas na carcinogênese: BCR-ABL, SRC, C-KIT, PDGFR e receptor de efrina (proteína ancorada à membrana) que compreende o maior grupo de receptores de tirosinocinase. (FERREIRA; ROCHA, 2010).

Receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) são de superfície celular de receptores de tirosinocinase de membros do fator (PDGF) da família. As subunidades alfa e beta do PDGF são fatores importantes que regulam a proliferação celular, diferenciação celular, crescimento celular, desenvolvimento e muitas enfermidades. (WILLIAMS, 1989; HELDIN; WESTERMARK, 1989).

O mesilato de imatinibe (MI), um inibidor da atividade tirosina cinase do BCR-ABL revolucionou a terapêutica da LMC e é recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes na fase crônica. Com o passar do tempo descobriu-se que alguns indivíduos com LMC eram resistentes ao MI e só então através de estudos se desvendou outros fármacos inibidores da atividade de tirosina cinase do BCR-ABL e que é indicado para o tratamento de segunda linha para as fases crônicas e aceleradas que são: o Dasatinibe e o Nilotinibe. O quadro 1 mostra a linha do tempo da LMC e de seus inibidores de tirosinocinase (ITK).

Quadro 1: Linha do tempo da LMC

Marcos na Doença	Ano	Marcos dos ITK
Um cromossomo anormalmente curto é detectado nas células malignas dos pacientes com LMC. Recebe o nome de cromossomo Philadelphia (Ph).	1960	
O cromossomo Ph é identificado como uma translocação entre os cromossomos 9 e 22.	1973	Antes de 1960, as opções de tratamento eram extremamente limitadas
A translocação funde o gene ABL do cromossomo 9 ao BCR do cromossomo 22.	1983	Depois de 1960, uma variedade de terapias, como o interferon e a hidroxiureia, é usada para o tratamento da LMC.
A proteína que é produto do gene de fusão é identificada como BCR-ABL tirosina cinase de 210 kDa.	1986	
Foi demonstrado que a p210 BCR-ABL é uma tirosina cinase constitutivamente ativa que causa hiperproliferação das células hematopoiéticas, o que contribui para o início da LMC.	1990	
Pesquisa por inibidores de tirosina BCR-ABL.	1990	Surgimento do IM, um inibidor cujo alvo é o BCR-ABL e inicia estudos clínicos.
	2001	Glivec®(Imatinibe) torna-se a primeira terapia alvo-molecular contra o câncer, aprovada para adultos com LMC Ph+ em fase crônica, fase acelerada e crise blástica após falha de terapia com interferon.
Pacientes não atingem doença indetectável com o IM.	2001	Glivec®(Imatinibe) é aprovado no Brasil para tratamento de 2ª linha para LMC.
Alguns são intolerantes à terapia devido a eventos adversos.	2002	Glivec®(Imatinibe) é aprovado nos EUA para tratamento de 1ª linha para LMC.
Outros são resistentes à terapia.	2004	Glivec®(Imatinibe) é aprovado no Brasil para tratamento de 1ª linha para LMC.
A resistência pode ou não ser o resultado de mutações no BCR-ABL.	2007	Glivec®(Imatinibe) é aprovado no Brasil para tratamento de 1ª linha para LLA Ph+
A necessidade de inibidores do BCR-ABL mais específicos é reconhecida.	2007	Tasigna®(Nilotinibe) é aprovado nos EUA como terapia de 2ª linha.
	2009	Tasigna®(Nilotinibe) é aprovado no Brasil como terapia de 2ª linha.

Fonte: Goldman, 2010

2.OBJETIVOS

Revisar informações sobre a evolução do tratamento da leucemia mielóide crônica frente aos inibidores de tirosinocinase.

Objetivos Específicos

- Relatar os eventos moleculares da gênese da doença;
- Comparar os ITK para tratamento da LMC;
- Descrever o tratamento e seus avanços para a LMC frente aos inibidores de tirosinocinase.

3. METODOLOGIA

Para a elaboração da presente revisão integrativa as seguintes etapas foram percorridas: introdução e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; fundamentação teórica; perspectivas para tal trabalho e a última etapa consistiu nas considerações finais do trabalho apresentado.

Para a seleção dos artigos obedeceu-se à disponibilidade de consultas através da internet; presença de mecanismos de busca através de palavras chaves; garantia de resultados únicos através da busca de um mesmo conjunto de palavras chaves. Os métodos de busca foram a partir de fontes acessadas por intermédio da internet e busca manual.

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Oncologia e Hematologia. As informações foram retiradas de bases de dados bibliográficos, pesquisados desde de janeiro de 2013 até fevereiro de 2014, investigados no site do Ministério da Saúde, nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, e Science Direct e Portaria Nº 1.219, de 4 de novembro de 2013/MS.

Foram selecionados 30 trabalhos e os critérios de inclusão dos artigos definidos, inicialmente, para a presente revisão integrativa foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 1986 – 2013; artigos publicados cuja metodologia adotada permitissem obter evidências fortes que retratassem procedimentos, tratamentos, intervenções ou diretrizes, na Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com Inibidores de Tirosina Cinase.

Os descritores empregados para a busca dos artigos foram: oncologia, hematologia clínica, câncer, leucemia mielóide crônica, inibidores de tirosina cinase, imatinibe, desatinibe, nilotinibe, BCR-ABL, cromossomo Philadelphia.

4. FUDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Câncer

O câncer é uma doença crônica, amiúde, conhecida pela sociedade como uma situação de malignidade e é uma das doenças que mais causam temor no mundo. A palavra câncer é de origem latina (*câncer*) significando “caranguejo” empregada em analogia ao modo de crescimento infiltrante, que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção. (FERREIRA, 1986).

Médicos do Egito antigo (3000 a.C.) notaram enfermidades que, dadas suas particularidades, possivelmente podiam ser classificadas como câncer. Hipócrates (377 a.C.) também delineou doenças que se assemelhavam aos cânceres de estômago, reto, mama, útero, pele e outros órgãos. (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997). Assim sendo, a presença do câncer na humanidade já é notória há milênios. No entanto, fatos que marcam a causa das mortes como câncer passaram a existir na Europa somente a partir do século XVIII. Desde então, notou-se o aumento constante nas taxas de mortalidade por câncer, que parecem acentuar-se após o século XIX, com a chegada da industrialização. (WHO, 1998).

O câncer é caracterizado por uma população de células que cresce e se divide desordenadamente, invadindo e destruindo tecidos e órgãos adjacentes, podendo prolifera se (metástase) e atingir diversos sítios anatômicos. (INCA, 2011). Os cientistas definem câncer como um termo genérico utilizado para designar um conjunto de doenças que podem afetar diferentes partes do organismo (OMS – Organização Mundial de Saúde) cuja fisiopatologia está associada a um processo dinâmico e progressivo de alterações genéticas, como anormalidades cromossômicas e mutações em genes supressores de tumor e oncogenes. (VOGELSTEIN; KINZLER, 1993). O câncer se desenvolve como uma célula normal que sofre mutação acarretando danos em um ou mais genes de seu DNA, tais mutações podem ser adquiridas ou herdadas. Cerca de 80% dos casos estão relacionados ao meio ambiente ou fatores adquiridos, onde se encontra um grande valor de fatores de risco. As mutações adquiridas podem ser causadas por carcinógenos químicos (derivados

de benzeno, agentes alquilantes) ou físicos do meio ambiente (radiação ultravioleta, radiação ionizante), o ambiente social e cultural (estilos e hábitos de vida), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos) e por produtos tóxicos da própria célula (radicais livres). Outros fatores são os vírus e as bactérias. Existem casos mais raros que se devem excepcionalmente a fatores genéticos e somente 20% dos casos devem-se a fatores hereditários, familiares e étnicos (INCA, 2006; INCA, 2013; RANG; DALE, 2007).

No Brasil é a segunda causa de morte por doença, apenas superada pelas enfermidades cardiovasculares. A incidência do câncer, é significativa quando confrontada a valores internacionais, também expõe um perfil próprio, diferente do observado em outros países. Constata-se, por exemplo, a existência concomitante de tumores típicos das áreas pouco desenvolvidas, com aqueles de elevada incidência em países desenvolvidos, fruto da coexistência de fatores de risco clássicos e modernos, aos quais a população brasileira se encontra exposta. (PARKIN; MUIR, 1992).

As alterações que originam as doenças oncológicas podem ocorrer em genes especiais chamados de proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes que são responsáveis pela neoplasia (transformação) das células normais. (SPENCE; JONHSTON, 1996). Estas células distintas são, então, classificadas como cancerosas (tumoriais) e no caso das leucêmias como clone leucêmico. Os proto-oncogenes são genes que operam no controle positivo adequando a divisão celular, apoptose e diferenciação celular e que por meio de alterações genéticas podem transformar-se em oncogenes. Eles também são responsáveis por codificar fatores de crescimento, receptores de membrana e proteínas de ligação ao DNA. Já os genes mutados são responsáveis por transformar as células normais em leucêmicas. As células modificadas passam então a agir de forma diferente das normais, multiplicando-se de modo descontrolado e conseqüentemente chegando a outros órgãos do organismo, distante do local de origem, constituindo as metástases. (SPENCE; JONHSTON, 1996).

A carcinogênese é um processo composto de três estágios: iniciação, programação e progressão, tendo como tendência durante o processo um acúmulo de mutações no DNA celular. (COOPER, 2007; GUEMBAROVSKI, 2008).

É na proliferação descontrolada que as células cancerosas desviam-se do mecanismo que normalmente ajusta a divisão celular e o crescimento tecidual. Portanto é esse aspecto, e não a sua rapidez de proliferação, que as diferenciam das células normais. A classificação primária do câncer ocorre de acordo com o tipo de célula normal que o gerou, e não de acordo com os tecidos para o qual se expandiu-se. (FOYE; SENGUPTA, 1996). São vários os tipos de câncer, como é demonstrado na quadro 2.

Quadro 2: Tipos de Câncer e sua classificação

Tipo de Câncer	Classificação
Carcinomas Sarcomas Linfomas Leucemias Mielomas Gliomas Tumores de células germinativas Melanomas Neuroblastomas	Primária
Cancro metastático do fígado Cancro metastático do pulmão Cancro metastático do osso	Secundária

O diagnóstico é feito a partir de uma história clínica, de exames laboratoriais e/ou de imagem além de exames físicos delineados que permitam uma visualização na área atingida. Os marcadores tumorais, utilizados para detectar vários tipos de neoplasias, são substâncias encontradas no sangue, urina ou tecidos biológicos que pode estar em quantidade elevada no câncer (quadro 3). Embora um nível elevado de marcador tumoral possa indicar um câncer, outras causas não-malignas também podem causar a elevação do nível deste mesmo marcador. De acordo com o INCA, aproximadamente 300.000 novos diagnósticos de câncer são realizados e cerca de 120.000 indivíduos morrem em decorrência de algum tipo desta enfermidade no Brasil, por ano. (INCA, 2008). Para a terapêutica do câncer, existem três abordagens

principais que são a quimioterapia, a radioterapia e a excisão cirúrgica que dependem do tipo de tumor (benigno ou maligno) e da fase do seu desenvolvimento. Um exemplo importante que pode-se citar com sucesso é o da LMC, cujo tratamento encontra-se o Imatinibe, o Nilotinibe e o Dasatinibe que são ITK.

Quadro 3: Marcadores Tumoriais

Marcador	Principal Indicação	Valor de Referência	Limitação do Uso
CA 15.3	Câncer de Mama	Até 28 U/mL	Fígado
CA 125	Câncer de Ovário	Até 35 U/mL	Endometriose
CA 19.9	Câncer do Trato Digestivo	Até 37 U/mL	Pulmão
CA 72.4	Câncer do Trato Digestivo	Até 6 U/mL	
PSA complexado	Câncer de Próstata	Até 3,75 ng/mL	
PSA livre	Câncer de Próstata	Relação PSA livre/PSA total até 15%	
PSA total	Câncer de Próstata	Até 2,5 ng/mL	Processo infecção/inflamação prostático
Antígeno carcino-embriônico	Adenocarcinoma de pulmão, cólon e reto	Não fumantes: até 3 µg/L Fumantes: até 5 µg/L	Insuficiência renal crônica, cirrose e em fumantes
CYFRA 21.1	Câncer de Pulmão	Até 3,3 ng/mL	
Calcitonina	Ca Medular da tireóide, trato digestivo	M: até 19 pg/L F: até 14 pg/L	Hipertireoidismo e insuficiência renal crônica
Fração β da gonadotrofina coriônica	Coriocarcinoma, Ca testículo	Ausente	Gravidez e puerpério
Enolase neurônio específica	Pulmão (células pequenas) túbulo neuroendócrino	Até 30 ng/mL	
Tiroglobulina	Câncer diferenciado da tireóide	De 2 a 70 ng/mL Tiroidectomizados: < 2 ng/mL	Tiroidites e bócio nodular da tireóide
NMP22	Câncer de Bexiga	Ausente	Processo infecção/inflamação urinária
α-fetoproteínas	Hepatocarcinoma e câncer testicular	M: até 15 µg/L F: até 20 µg/L	Doenças hepáticas agudas, cirrose
BTA stat BTA trak	Bexiga	Ausente	Elevado em calculose renal e hematúria

Fonte: Adagmar Andriolo. 3ª Jornada Matogrossense de Patlogia Clínica / Medicina Laboratorial, 2009.

4.2 Leucemias

As leucemias são enfermidades com relatos sobre a doença datados de aproximadamente 260 anos atrás. Seus primeiros acontecimentos datam de 1838, que são relacionados à esplenomegalia, e reconhecidos somente após a morte. Já em 1843, foi descrito por Fuller um exame de sangue de um indivíduo, ainda vivo, que tal exame tinha uma enorme proporção de glóbulos anormais, granulados e incolores, ou seja, glóbulos brancos. (OLIVEIRA; NETO, 2004).

A palavra leucemia só passou a ser utilizada a partir de 1845, por Rudolf Virchow, pois foi ele quem diferenciou as entidades granulocíticas crônicas das leucemias linfocíticas crônicas. Antes desses termos, essas anomalias eram conhecidas como piemia. (OLIVEIRA; NETO, 2004).

Com o passar do tempo, no período de 1870 a 1878 teve-se o reconhecimento da participação da medula óssea nos processos leucêmicos, pois observou-se que a aparência da medula óssea de indivíduos com leucemia tinha um aspecto verde-amarelado como pús, devido ao acúmulo de leucócitos. (OLIVEIRA; NETO, 2004).

A medula óssea é o ponto de formação das células sanguíneas e ocupa a cavidade dos ossos. Nela são encontradas as células que dão origem aos glóbulos brancos, aos glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) e às plaquetas. A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos), na maioria das vezes, de origem desconhecida, indiferente ao sexo e idade. Tem como fundamental característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. (INCA, 2010). Essas enfermidades são um tipo de câncer caracterizado por multiplicação clonal de células hematopoiéticas mielóides ou linfóides ou ainda por uma célula tronco primitiva e pluripotente, as quais sofreram anormalidades genéticas e geram acúmulo de células jovens anormais na medula óssea. São doenças neoplásicas bastante diferentes quanto à patogenia, etiologia, prognóstico e resposta ao tratamento sempre a depender basicamente das mutações e células afetadas. (OLIVEIRA; NETO, 2004).

Como as leucemias podem afetar a produção normal medular como um todo, é comum a presença de anemia, infecções e hemorragias nos indivíduos leucêmicos. As leucemias são divididas basicamente em dois grupos: agudas e crônicas. E as subclassificações encontram-se destacadas no quadro 4 abaixo.

A classificação da OMS para os tumores do tecido hematopoético e linfóide (4ª edição, 2008) representa uma revisão atualizada da 3ª edição, publicada em 2001 (JAFFE, 2001), que tem o mérito de ser a primeira classificação de consenso desse tipo de neoplasias malignas. Os objetivos da nova classificação incluem revisão de critérios, nomenclatura e definições das doenças descritas na 3ª edição, assim como inclusão de novas entidades, algumas definitivas e outras provisórias, por não terem definição suficientemente clara nesse momento.

O princípio da classificação da OMS se mantém desde a classificação Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) de 1994 (HARRIS, 1994), representando uma lista de neoplasias definidas por um conjunto de parâmetros clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e genéticos, variando a importância de acordo com cada entidade, sem que nenhum seja considerado *gold standard*.

Quadro 4: Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS (SWERDLOW et al., 2008)

Classificação da OMS dos neoplasmas	Sub-Grupos
Neoplasias mieloproliferativas	LMC/BCR-ABL1+; LNC; PV; MFP; TE; LEC, SOE; Mastocitose; NMI.
Neoplasias mieloides e linfoides com eosinofilia e anormalidades dos genes PDGFRα, PDGFRβ ou FGFR1	Neoplasias mieloides e linfoides com rearranjo do gene PDGFR α ; Neoplasias mieloides com rearranjo do gene PDGFR β ; Neoplasias mieloides e linfoides com anomalias do gene FGFR1
Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas (NMP/MD)	LMMC; LMC, BCR-ABL1 neg); LMMCJ; NMP/MD-I; ARSA/T
Síndromes mielodisplásicas (SMD)	CR; SMD/ARSA; SMD/CR-DML; SMD/AREB; SMD/5q-; SMD/I; SMD-P
Leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias de células precursoras relacionadas	LMA com anormalidades genéticas recorrentes; LMA/MD; NM-T; LMA, SOE; SM; Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down; NCDPB
Leucemias agudas de linhagem ambígua	LAI; LAFM; LLL-NK
Neoplasias de células linfoides precursoras	LLL-B; LLL-T
Neoplasias de células linfoides B maduras	LLC/LL; LP-B; LZME; TRL; Linfoma/leucemia esplênico de células B, inclassificável; LLPL; DCP; MM; Plasmocitoma solitário do osso; Plasmocitoma extraósseo; Linfoma MALT; LZMN; LF; LF-Pele; LCM; LDGCB, SOE; LDGCB-IC; GL; LGCB-Med; LGCB-IV; LGCB-ALK+; LPb; LGCB/DCM-HHV8+; LPE; LB; LBI-LDGCB/LB; LBI- LDGCB/LH;
Neoplasias de células T e NK maduras	LPL-T; LLTGG; LA-NK; DLPST-EBV+I; LHV; LLTA; LNK/T-nasal; LT-E; LT-HE; LT-SPS; MF; SS; Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele; LTGD-pele; Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele; Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele; LTP, SOE; LGCA-ALK+; LTAI; LGCA-ALK-;
Linfoma de Hodgkin (LH)	LH-PLN; LH-C
Neoplasia de células histiocíticas e dendríticas	SH; HCLa; SCL; SCDI; SCDF; TCRF; TCDI; XGJD
Doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência (DLP-ID)	DLP-IDP; DLP-HIV; DLP-PT; DLP-IDI

Fonte: Bras. Patol. Med. Lab.; v. 47; n. 6; p. 643-648, dezembro 2011

As leucemias agudas trata-se de um grupo de desordens clonais derivadas de uma célula hematopoiética imatura mielóide ou linfóide, que tenha sofrido alterações genéticas e se tornado neoplásica, adquirindo amplo e impulsivo poder proliferativo e perda total ou parcial da sua habilidade de amadurecimento. Portanto, são qualificadas pelo descompasso entre a habilidade proliferativa e maturativa, de maneira que as células descendentes do clone enfermo se multiplicam ligeiramente, mas não amadurecem. (OLIVEIRA; NETO, 2004).

A acumulação de células imaturas (blastos) na medula óssea inibe o crescimento, a maturação normal e a boa funcionalidade dos percussores normais de eritrócitos, granulocíticos e megacariocíticos, gerando respectivamente anemia, neutropenia e plaquetopenia. Em doentes não tratados, são comuns os sangramentos, infecções graves e óbito em semanas ou meses. As leucemias agudas são caracterizadas pela presença de mais de 20% de blastos na medula óssea de acordo com a OMS.

As Leucemias Crônicas são doenças de curso lento e progressivo, que têm como consequência comum a proliferação anormal de uma célula neoplásica que conserva sua habilidade de maturação e resulta na presença característica de amplo número de células maduras na circulação. Estudos mais atualizados comprovam que falhas no processo de apoptose também colaboram para o acúmulo de células no processo fisiopatológico dessas entidades. (LORENZI, 2006).

As LMC são enfermidades mieloproliferativas crônicas, caracterizadas hematologicamente por leucocitose com neutrofilia acentuada acompanhada de desvio à esquerda, eosinofilia e basofilia. Geneticamente existe a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) (figura 1), que resulta da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (q34;q11), originando a proteína híbrida BCR-ABL (p210), com atividade tirosina cinase aumentada. (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

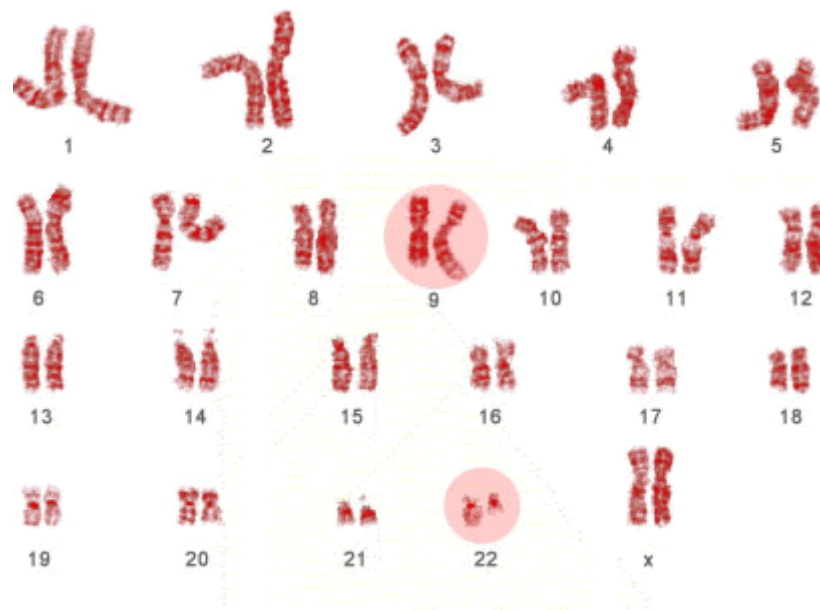


Figura 1: Esquema ilustrativo de um Cariótipo típico de indivíduo com Cromossomo Philadelphia (Ph).

Fonte: www.mycmlife.eu/pt/understanding_cml/diagnosis/cytogenetic_tests

4.3 Leucemia Mielóide Crônica

4.3.1 Introdução

O grupo de doenças mieloproliferativas teve o nome repassado para neoplasias mieloproliferativas e se caracterizam pelo reconhecimento de mutações e rearranjos em genes que codificam proteínas com atividade tirosina cinase, tal como BCR/ABL (LMC), JAK2 (policitemia vera, PV; mielofibrose primária, MFP; trombocitemia essencial, TE) e KIT (mastocitose). (SWERDLOW et al., 2008). A figura 2 mostra um esquema ilustrativo da formação do cromossomo Ph.

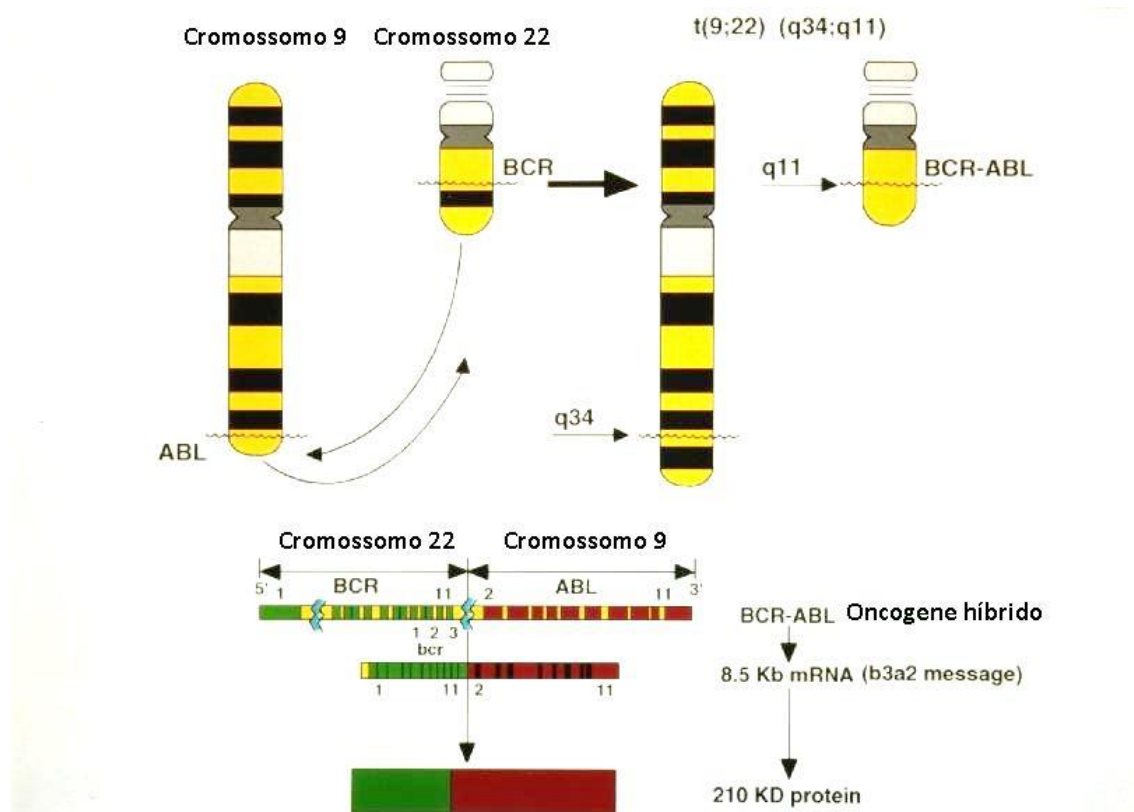


Figura 2: Translocação entre os cromossomos 9 e 22 (q34;11), gerando o cromossomo Ph **Fonte:** Bortolheiro, 2005 – Modificado por Veras, 2013

A LMC ocorre com uma incidência anual de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes, afetando principalmente adultos, entre 50 e 55 anos. No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC em adultos, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, apontando para uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. Casuísticas brasileiras indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com mediana de idade ao diagnóstico entre

40 e 46 anos. (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; SWERDLOW; et al., 2008; CHAUFFAILLE, 2010). A LMC é responsável por 15% dos casos de leucemias que ocorrem no mundo, sendo que de 30 a 50% dos casos diagnosticados são assintomáticos, somente detectados nos exames de rotina. (JABOOUR; KANTARJIAN, 2012).

A LMC caracteriza-se por um perfil molecular de translocação genética t(9,22) (q34;q11), promovendo assim o aparecimento do cromossomo Philadelphia (Ph), que está presente em 95% dos pacientes com essa neoplasia. (JABOOUR; KANTARJIAN, 2012). A LMC é considerada um paradigma da transferência do conhecimento do laboratório para a clínica e é a leucemia mais bem diferenciada molecularmente. (FERREIRA; ROCHA, 2010).

A história natural da LMC é classicamente compreendida em três fases: fase crônica (FC) que acomete a maioria dos pacientes, fase acelerada (FA) e fase de crise blástica (CB). Essas fases estão mais simplificadas no quadro 5 abaixo:

Quadro 5: Critérios para definição de fase da LMC propostos por MDACC

Fase Crônica
<u>Baixo risco</u> : <10% de blastos no sangue ou na medula óssea; <20% de basófilos no sangue ou na medula óssea; Evolução clonal ao diagnóstico.
<u>Alto risco</u> : Plaquetas > 1.000.000 /mm ³ antes do tratamento; Evolução clonal surgida no decorrer do tratamento
Fase Acelerada
10% a 29% de blastos no sangue ou na medula óssea; Esplenomegalia persistente; Leucócitos > 100.000 /mm ³ ou plaquetas > 1.000.000 /mm ³ , apesar do tratamento; Plaquetas < 100.000 /mm ³ , sem relação com o tratamento; ≥ 20% de basófilos no sangue ou na medula óssea; Blastos + Promielócitos ≥ 30%
Crise Blástica
≥ 30% de blastos no sangue ou na medula óssea; Doença extramedular
Fonte: MDACC - MD Anderson Cancer Center

Embora os sintomas iniciais possam incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia. Em países mais desenvolvidos, 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados como consequência de exames de sangue de rotina realizados por motivos não relacionados. (SWERDLOW; et al., 2008).

Na LMC, após a uma fase crônica inicial e progressiva, com uma duração média de 4 a 5 anos, instala-se uma fase de transformação (acelerada) de duração variável, que antecede a fase terminal, denominada fase blástica (aguda). (CHAUFFAILLE, 2010).

Os pacientes na maioria dos casos (80-85%) são diagnosticados na fase crônica da doença e para tornar o diagnóstico mais difícil o quadro clínico é na maioria das vezes assintomático. Já no quadro sintomático o leucêmico exibe fadiga, mal-estar, perda de peso, sensação de plenitude abdominal, hemorragia, púrpura, anemia, ou sintomas que resulta da esplenomegalia mortal. (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002; MELO; BARNES, 2007).

No entanto, menos de 10-15% dos casos, são diagnosticados nas outras duas fases (FA ou CB) e se não tratada rapidamente a LMC progride para a CB, chegando a ter um desfecho fatal. (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002; MELO; BARNES, 2007).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado fornecem à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. A figura 3 mostra um esquema representativo da LMC.

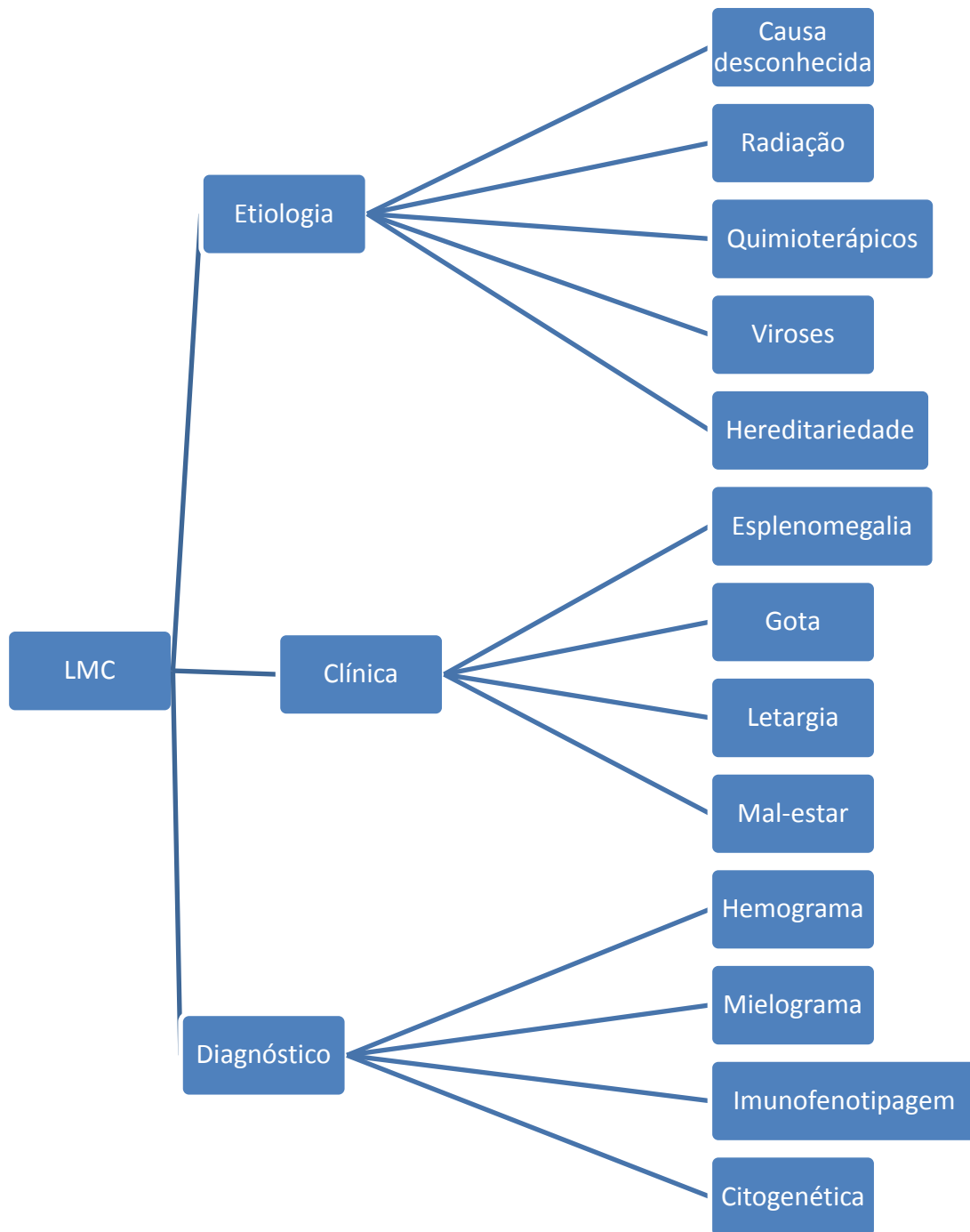


Figura 3: Esquema representativo da LMC

4.3.2 Eventos Moleculares da Patogênese da LMC

A proteína BCR-ABL é uma tirosina cinase constitutivamente ativa, expressa nas leucemias positivas para o cromossomo Ph. Essa proteína é codificada pelo neogene *bcr-abl*, resultante da fusão dos genes celulares *bcr* e *abl*, a qual acontece durante a translocação cromossômica responsável pela origem do cromossomo Ph. (MCWHIRTER et al., 1993).

O BCR-ABL tem a potencialidade de ativar múltiplas cascatas de sinalização, depende, não só da sua atividade tirosina cinase, mas de vários domínios estruturais derivados tanto da porção BCR da molécula, quanto das sequências ABL. (MCWHIRTER et al., 1993).

Contrastando com ABL, a proteína BCR-ABL expõe atividade tirosina cinase constitutivamente ativa (BEM-NERIAH et al., 1986), sendo localizada excepcionalmente no citoplasma complexada à proteína do citoesqueleto. (VAN ETEN et al., 1989). A elevada atividade enzimática de BCR-ABL e sua localização citoplasmática são essenciais para seus efeitos leucemogênicos, uma vez que possibilitam a fosforilação de múltiplos substratos celulares. A autofosforilação da proteína BCR-ABL e o recrutamento e ligação de moléculas e proteínas adaptadoras, propiciando, assim, a ativação de múltiplas vias de sinalização. (SALESSE; VERFAILLIE, 2002).

As vias fundamentais ativadas por BCR-ABL são: Ras, PI3K/Akt, NF-κB e STAT. (KAWAUCHI et al., 2003) (figura 4). Desta forma BCR-ABL interfere em processos celulares fundamentais, como: proliferação, sobrevivência, diferenciação, reparo de DNA, adesão e circulação de células hematopoiéticas. Utilizando mecanismos transcricionais e pós-transcricionais que dependem da atividade tirosina cinase e da formação de complexos multi-proteicos. (PERROTTI; CALABRETTA, 2002; SALESSE; VERFAILLIE, 2002).

Entre as principais propriedades de células que expressam BCR-ABL, a diminuição da sensibilidade à quimioterápicos é uma propriedade compartilhada por linhagens celulares hematopoiéticas expressando BCR-ABL ectopicamente e por células progenitoras de LMC nas fases crônica e blástica da enfermidade (PERROTTI et al., 2005).

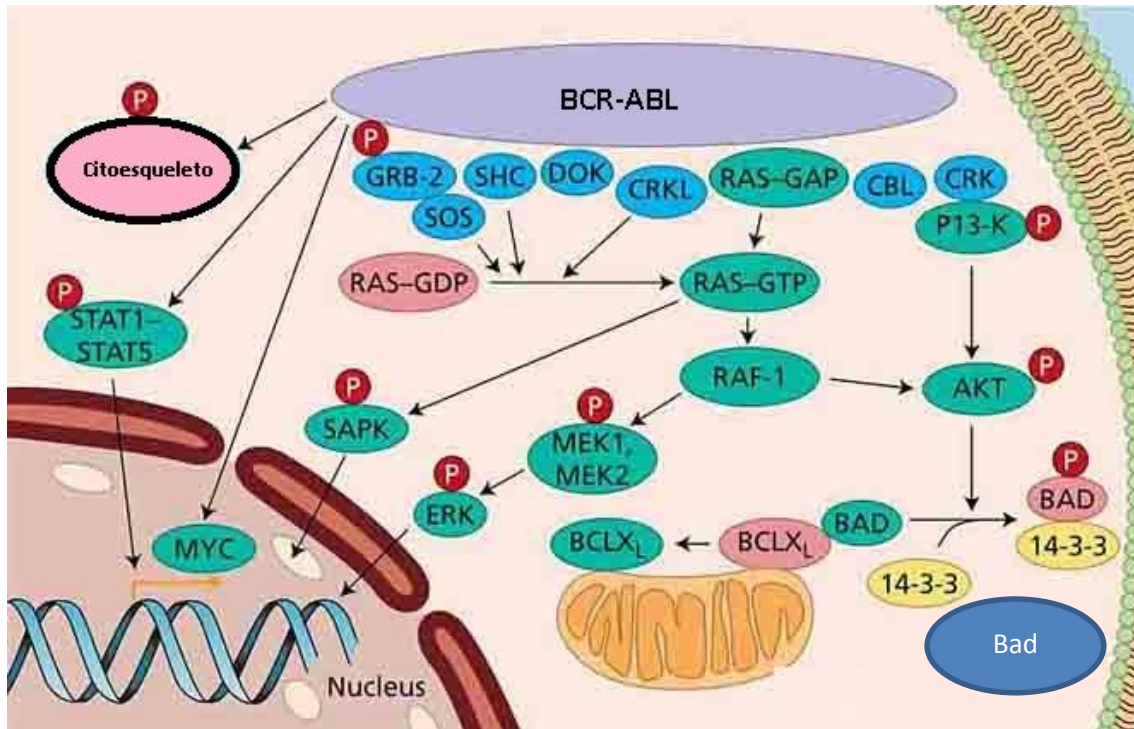


Figura 4: Vias de sinalização ativadas por BCR-ABL, Ras e PI3-K.

Fonte: Mughal e Golidman, *Frontiers in Bioscience* 11, 198-208, January 1, 2006

A via de sinalização Ras/Raf/MEK/ERK é a via principal de transdução de sinais que conduz estímulos de vários receptores celulares para fatores de transcrição e que pode, deste modo, ser estimulada por mitógenos, citocinas e fatores de crescimento. (BUENO DA SILVA, 2007).

A Ras é uma proteína de baixo peso molecular, que se une a GTP (Guanosina Trifosfato) e exibe um papel crítico na transmissão de estímulos mitóticos derivados de Receptor tipo tirosinocinase, transduzindo sinais para moléculas como Raf1 e proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPKs, “mitogem-activated protein kinases”). (EHRHARDT et al., 2002). A Ras ativo, se encontra ligado a GTP e quando inativo a GDP (Ganosina Difosfato). Em células que expressam BCR-ABL a via de Ras está constitutivamente ativa e a inibição dessa via intervém na habilidade de BCR-ABL de diferenciar fibroblastos e células hematopoiéticas em células maduras. (SAWYERS; MCLAUGHLIN; WITTE, 1995).

O mecanismo molecular no qual BCR-ABL ativa a via de Ras abrange proteínas adaptadoras, como Grb2 e Shc. (FERNANDEZ-LUNA, 2000). Estudos mostraram que BCR-ABL ativa a via de Ras por meio de sua associação com Grb2 e mediada por um resíduo de tirosina fosforilada situado na posição 177 (Y177) da porção BCR da oncoproteína. (CORTEZ; KADLEC; PENDERGAST, 1995).

A autofosforilação de BCR-ABL na tirosina 177 origina um sítio de ligação para a molécula adaptadora Grb2, por sua vez, une-se a proteína Sos (fator de troca do nucleotídeo guanina) que promove a conversão da forma inativa de Ras para sua forma ativa. A Ras ativada se acopla a serina/treonina-cinase Raf-1 recrutando-a para a membrana plasmática, e é ativada pela fosforilação em tirosina e iniciando uma cascata de sinalização pela via de MAPK. (PENDERGAST et al., 1993; JAGNI; SINGH; KHOSRAVI-FAR, 2007).

Em células hematopoiéticas, BCR-ABL sustenta a capacidade de ativar Ras e de promover independência de citocinas, mesmo na presença dessa mutação. (CORTEZ; KADLEC; PENDERGAST, 1995). Portanto, na ausência de Grb2, outras moléculas adaptadoras providenciam vias alternativas de ativação de Ras para a transformação de células hematopoiéticas. (CHOPRA et al., 1999). Além da via RAS a via de fosfatidilinositol-3 cinase (PI3K) participa da regulação de vários processos celulares, abrangendo sobrevivência, proliferação, diferenciação, adesão, motilidade, apoptose e outros acontecimentos envolvendo tirosina cinase (CHOPRA; ELEFANTY, 1999; JAGNI; SINGH; KHOSRAVI-FAR, 2007).

A PI3K é uma lipídeo-cinase heterodimérica, de modo geral, com uma subunidade catalítica com 110 kDa (p110) e uma subunidade regulatória de 85 kDa (p85). Quando ativada por receptores de fatores de crescimento do tipo TK, PI3K fosforila o fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) a fosfatidilinositol trifosfato (PIP₃) e esse último promove o recrutamento de cinases, como Akt e PDK ("phosphoinositide-dependent protein kinase-1"). (CHOPRA; ELEFANTY, 1999).

Nas células hematopoiéticas que contém a proteína BCR-ABL, a Bad (proteína pró-apoptótica) está constitutivamente fosforilada deixando-a inativa, por meio de uma sinalização celular mediada por via PI3K/AKT-dependente. Este processo faz com que ocorra um aumento da expressão da cinase BCLXL (B-cell lymphoma-extra large) colaborando com mecanismos anti-apoptóticos. É conhecido que esta atividade não é única para a inibição da apoptose, tendo desta forma, a existência de outras vias dependentes e independentes de Bad, porém dependentes de PI3K. Além dos efeitos sobre Bad, Akt (serina/treonina-cinase) suprime a apoptose pela regulação positiva do potencial de transativação de NF-κB, o que aumenta a expressão de moléculas inibidoras da apoptose, como BCL-xL e A1. (FERNANDEZ-LUNA, 2000).

Um outro alvo de Akt é mTOR ("mammalian target of rapamycin"), uma serina/treonina-cinase cuja inibição por rapamicina, bloqueia o crescimento de células

primárias derivadas de LMC e células leucêmicas resistentes ao inibidor de BCR-ABL, mesilato de imatinibe. (KANTARJIAN et al., 2007).

Em linhagens celulares provenientes de doentes com LMC ou transduzidas com o oncogene BCR- ABL, o STAT5 parece ser ativado via proteína Src tipo Hck e permanece constitutivamente ativo ligada aos domínios SH2 e SH3 da BCR-ABL. (CHOPRA; ELEFANTY, 1999; KLEJMAN et al., 2002). Estudos utilizando mutantes dominante-negativo e dominante-positivo de STAT5 revelaram que esse fator de transcrição é essencial para a transformação de células hematopoéticas por BCR-ABL e que sua inibição dificulta para transformação por essa oncoproteína. Os STATs (“signal transducers and activators of transcription”) são fatores de transcrição citoplasmáticos latentes que se tornam ativados após ação da via Jak (Janus Kinase) e proporcionam múltiplas funções na transdução de sinais. (GESBERT; GRIFFIN, 2000; BASKIEWICZ- MASIUK, 2004).

Entre as vias de sinalização ativadas por BCR-ABL, a Ras e PI3K parecem ser essenciais para a proliferação celular mediada por BCR-ABL. (KAWAUCHI et al., 2003). Quanto à resistência à apoptose, Bad e BCL-x_L parecem ser os fundamentais reguladores da apoptose sob o controle de BCR-ABL. A via de sinalização PI3K/Akt leva a fosforilação e a consequente inativação de Bad e colabora para o aumento da expressão de BCL-x_L, por meio da ativação da via de NF-κB. Além do mais, a expressão de BCL-x_L é aumentada pela ativação constitutiva de STAT5 em células que expressam BCR-ABL. (FERNANDEZ-LUNA, 2000).

4.3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da LMC se concentra na presença do cromossomo Ph ou do gene de fusão BCR-ABL. Em parte dos casos o diagnóstico é sugestivo na avaliação da morfologia do sangue periférico e a confirmação é feita através de estudos citogenéticos de fundamental importância. (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002), (VARDIMAN; THIELE; ARBER; ET AL, 2009). O diagnóstico dos exames laboratoriais aparece habitualmente leucocitose, basofilia, eosinofilia, trombocitose e diminuição dos níveis de fosfatase alcalina leucocitária, como também os sintomas clínicos iniciais podem incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia, em países desenvolvidos, 50% dos pacientes são assintomáticos e são diagnosticados como consequência de exames de sangue realizados por motivos não relacionados. (SWERDLOW; et al., 2008).

Ocasionalmente, alguns pacientes exibem manifestações leucostáticas, que podem ser doença vaso oclusiva, acidentes cérebro vasculares, infarte agudo do miocárdio, trombose ou sangramento, priapismo, distúrbios visuais e insuficiência pulmonar. A esplenomegalia é um evento comum e quando persistente é o sinal de progresso da doença, podendo ser observada uma hepatomegalia moderada. (LONGO; FAUCI; KASPER; et al, 2012).

a) HEMOGRAMA

Com o diagnóstico do hemograma, enfermos na fase crônica (FC) exibem habitualmente anemia, leucocitose e plaquetometria normal ou aumentada. O diferencial de leucócitos evidencia aumento de granulócitos em circulação com desvio à esquerda e aumento do número de basófilos. Na fase acelerada (FA), o número de blastos situa-se entre 10% e 19%, a basofilia é $\geq 20\%$, e a contagem de plaquetas é extremamente variável podendo ser inferior a 100.000/ μL ou superior a 1.000.000/ μL . Na crise blástica (CB), o principal achado é a porcentagem de blastos que é superior a 20% ou proliferação extra medular de células blásticas, podendo haver formação tumoral. (CHAUFFAILLE, 2010).

b) MIELOGRAMA

Na medula óssea, a FC é caracterizada por marcada hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mielóides resultando numa relação granulócitos:eritroblastos de cerca de 10 a 20:1 e com maturação preservada. O número de blastos na FC é $< 5\%$. O setor megacariocítico se apresenta hiperplasiado, podendo haver eosinofilia. Na FA, a porcentagem de blastos está entre 10% e 19% e pode existir displasia. Na CB há mais de 20% cujos aparecimentos no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia como por exemplo, bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferon, mas sem alterar o desenvolvimento natural da doença na maioria dos enfermos. (CHAUFFAILLE, 2010).

O exame de biópsia de medula óssea (BMO), apresenta-se hipercelular à custa de aumento de neutrófilos e seus precursores. Os megacariócitos são tipicamente menores que o normal e com núcleos hipolobulados. Cerca de 40% dos enfermos apresentam ampliação das fibras de reticulina. Na FA pode-se ressaltar proeminente proliferação de megacariócitos pequenos e displásicos juntamente com ampliação das fibras de reticulina. Na CB há extensos focos de blastos. (CHAUFFAILLE, 2010).

c) TÉCNICAS MOLECULARES

Os procedimentos de detecção do cromossomo Ph e do gene de fusão BCR-ABL são usados na abordagem laboratorial da LMC para a definição do diagnóstico e para a avaliação da resposta terapêutica.

O uso de técnicas moleculares com grande sensibilidade, como o PCR quantitativo em tempo real (RQ-PCR, ou *Real Time PCR*) e a análise de mutações localizadas no domínio cinase (DQ) do gene BCR-ABL, permitem identificar precocemente os pacientes com risco de recaída e o aparecimento de resistência a medicamentos inibidores da atividade TK. (FERREIRA; ROCHA, 2010).

Dentre os procedimentos laboratoriais utilizados na LMC estão a citogenética convencional (com bandeamento GTG) e a citogenética molecular ou FISH (hibridização *in situ* fluorescente). A citogenética convencional, quando empregada ao diagnóstico, detecta a t(9;22) (q34;q11) e alterações cromossômicas adicionais, desenhando um panorama global das alterações genéticas do enfermo. As alterações mais repetidas, indicativas de progressão da doença são: +der(22), +8, i(17q), +19,

seguidas de: +21, -Y, -7, -17, +17. Quando aproveitada para monitorização da resposta terapêutica, a citogenética é o procedimento em que os parâmetros de resposta estão mais bem estabelecidos. No entanto, este procedimento tem como desvantagens a baixa sensibilidade, o fato de ser um método invasivo, ser demorada devido ao tempo necessário para o crescimento de células em culturas, e precisar de células em divisão celular, o que muitas vezes não ocorre devido ao uso de medicamentos. (FERREIRA; ROCHA, 2010).

O cariótipo é o exame de escolha para identificar o cromossomo Ph, que está presente em 90-95% dos enfermos com critérios compatíveis com LMC. Em < 5% dos casos podem-se visualizar alterações variantes que envolve dois ou mais cromossomos além do 9 e 22. (CHAUFFAILLE, 2010).

A hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) pode ser empregada para detectar o rearranjo BCR-ABL, ao diagnóstico, e tem sido recomendada para situações nas quais não se têm células em divisão para análise ou com ausência de Ph no cariótipo. Outra vantagem da FISH é que também pode ser feita em amostra de sangue periférico. Graças ao uso de sondas de dupla fusão, diversas situações anormais com perda do sinal extra ou de dupla fusão puderam ser detectadas. (CHAUFFAILLE, 2010).

A pesquisa do transcrito BCR-ABL1 por RT-PCR está recomendada, ao diagnóstico, para < 5% de casos em que não se detecta o Ph no cariótipo e, na metade deles, o rearranjo BCR-ABL está presente. Os casos BCR-ABL negativos devem ser encaminhados para análise de uma outra enfermidade mieloproliferativa. FISH e RT-PCR também tem sido reservados para casos de fibrose medular nos quais não há condições de realização de cariótipo. (CHAUFFAILLE, 2010).

d) IMUNOFENOTIPAGEM

A imunofenotipagem é principalmente recomendada na Fase Blástica e constitui um método capaz de evidenciar a presença da proteína BCR-ABL com implicações importantes porque pode documentar a transdução eficaz do transcrito molecular. Ela permite a rápida identificação da presença de proteína BCR-ABL (P190, P210 e p190/p210) por meio de uma análise de citometria de fluxo e, assim, oferece informação de forma fiel para rápida instalação da terapia anti-cinase de tirosina. (RAPONI et al., 2009).

4.3.4 Tratamento

Nos anos 50, o bussulfano estava na primeira linha do tratamento da LMC, pois ele era facilmente administrado e de baixo custo. Esse medicamento é do tipo alquilsulfonato, não específico, que desempenhava o seu mecanismo de ação via hidrolização e de grupos metanosulfonatos que produziam íons carbônio que alquilavam e partiam a estrutura de DNA. Com isso o tratamento estava associado a mielossupressão rígida e prolongada, fibrose da medula óssea, coração e raramente uma reação pulmonar idiossincrática. (HEHLMANN et al., 1994).

Nos anos 70, se utilizou a hidroxiuréia, um inibidor da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase e os resultados evidenciaram indução da resposta hematológica rápida, mas transitória. No entanto a sobrevida média em pacientes que fazem uso de hidroxiuréia seria superior em relação aos tratados com bussulfano. (HEHLMANN et al., 1994).

Os quimioterápicos produziam em 50 a 80% dos doentes respostas hematológicas completas, no entanto, não induziam respostas citogenéticas e, quando isso ocorria, acometia-se de pancitopenia grave. (FADERL et al, 1999).

O surgimento do INF- α , nos anos 80, marcou uma inovação no tratamento da LMC e que alterava significativamente o prognóstico, introduzindo pela primeira vez a probabilidade de induzir respostas citogenéticas, possibilitando uma vantagem expressiva na sobrevida aos agentes quimioterápicos anteriormente administrados. (HEHLMANN et al, 1994). O INF- α induziu respostas citogenéticas num número aceitável de doentes, com mais de 20 à 25% alcançou uma resposta citogenética completa. (KANTARJIAN et al, 1995). A combinação de INF- α , com baixa quantidade de citarabina veio melhorar as taxas de respostas, principalmente as citogenéticas. Entretanto a febre, sintomas gripais, fadiga e distúrbios neurológicos, como depressão foram os mais citados pelos pacientes com LMC, pois foram ocasionados pela toxicidade do INF- α com citarabina. (BACCARANI; ROSTI; DE VIVO, A., 2005). A resposta citogenética tornou-se o objetivo principal da terapia em pacientes com LMC. (KANTARJIAN et al, 1995).

Atualmente apenas o tratamento por transplante de progenitores hematopoiéticos tem o poder de cura. Contudo os ITKs têm sido preferidos como tratamento de primeira e segunda linha, fazendo com que o transplante seja utilizado

para casos extremos e de cura permanente, pois esses ITKs são utilizados apenas para controlar a enfermidade.

O tratamento da leucemia está concentrado em ampliar as possibilidades de cura e melhoria da qualidade de vida destes pacientes. A quimioterapia por via oral é um novo instrumento para o tratamento oncológico, e tem se mostrado eficaz e está se tornando mais frequente por ser simples, econômica, não invasiva e cada vez menos tóxica. Sendo possível ainda que o tratamento seja realizado na residência do paciente. Entre as terapêuticas disponíveis para a leucemia, está a quimioterapia oral através de agentes preventivos, como é o caso do Imatinibe (Glivec®), Dasatinibe (Sprycel®) e Nilotinibe (Tasigna®) que são quimioterápicos utilizados por pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Estes antineoplásicos (Dasatinibe e Nilotinibe) atuam em linhagens de células leucêmicas resistentes ao mesilato de imatinibe. A figura 5 demonstra a cascata de sinalização celular mediada pela proteína BCR-ABL e inibição da Cinase ABL.

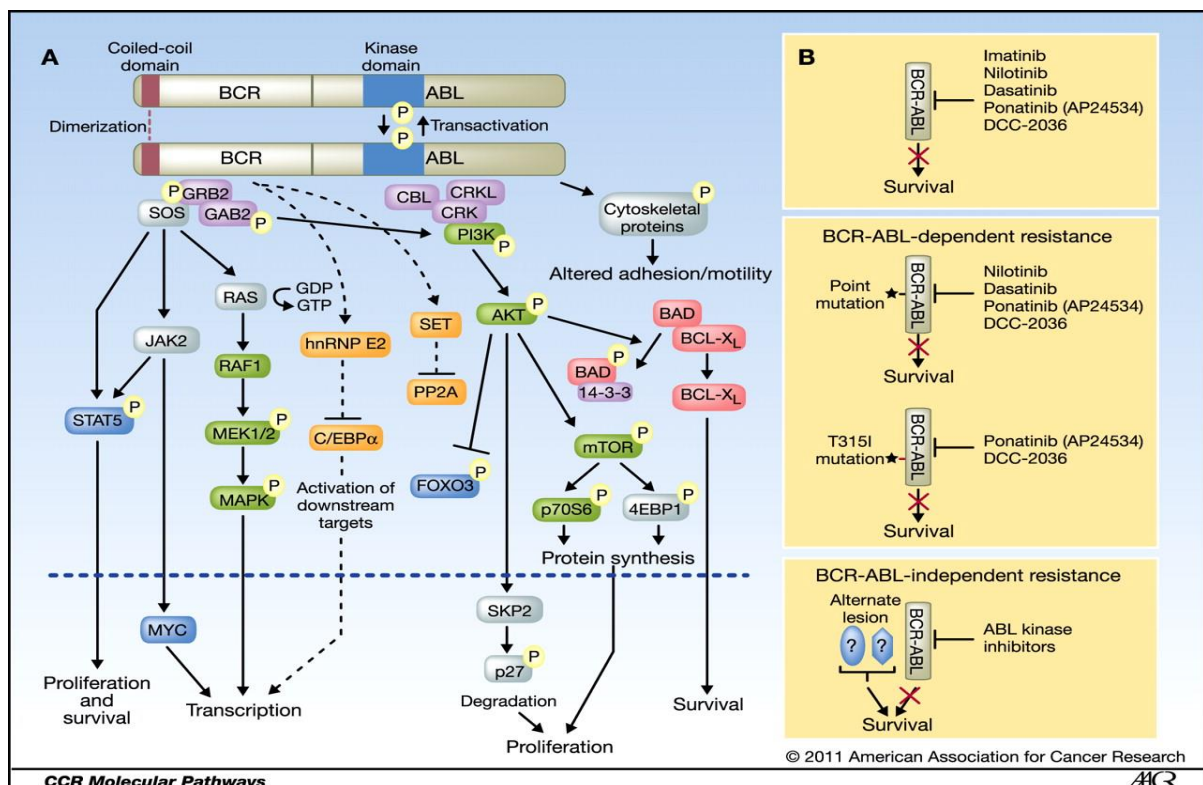


Figura 5: Cascata de sinalização celular mediada pela proteína BCR-ABL e inibição da Cinase ABL;

Fonte: O'Hare T et al. Clin Cancer Res 2011;17:212-221

A recidiva da doença após transplante ocasiona um prognóstico ruim, no entanto, a infusão de linfócitos do doador pode reinduzir remissão em 60 a 90% nos pacientes submetidos a transplante com recidiva numa fase crônica. (DAZZI et al, 2000).

O estágio da enfermidade influencia em seu tratamento, pois é a partir de quando se desvenda em que fase a leucemia encontra-se, seja ela crônica, acelerada ou blástica, que podemos começar com o tratamento correto para que no futuro não haja complicações com o paciente. (DAZZI et al, 2000). Na figura 7 e no quadro 6 abaixo temos a estrutura química e as características dos ITKs respectivamente.

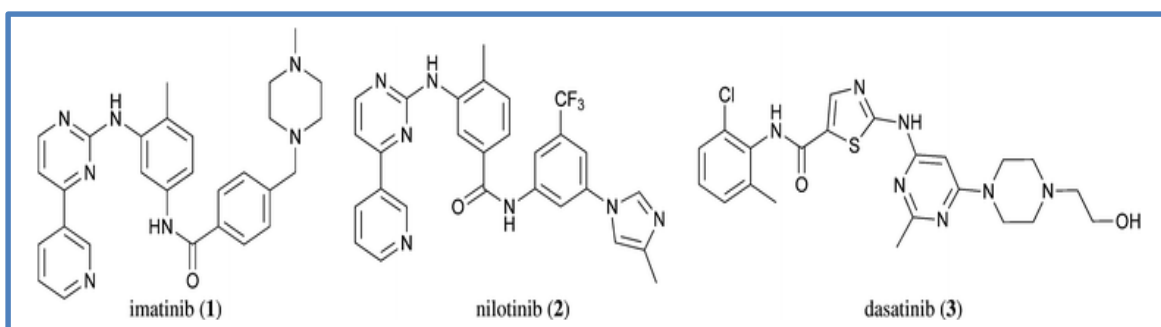


Figura 6: Estrutura química dos ITKs

Fonte: pubs.rsc.org/En/content/articlehtml/2013/ob/c2ob27003j

Quadro 6: Características dos ITKs

	Imatinibe	Dasatinibe	Nilotinibe
Massa Molecular	493,6 g/mol	487,99 g/mol	529,52 g/mol
Nome Comercial	Glivec®	Sprycel®	Tasigna®
Mecanismo de Ação	Inibidor de Tirosina-Cinase	Inibidor de Tirosina-Cinase	Inibidor de Tirosina-Cinase
Dose Usual	400 mg ao dia, dose única, na FC e 600 mg ao dia na FA ou CB.	100 mg/dia, na FC e 140 mg/dia, na FA e CB, divididos em duas doses.	Após resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, a dose recomendada é de 400 mg duas vezes ao dia, ou seja, duas cápsulas de 200 mg pela manhã e duas à noite.
Efeitos Colaterais	Náuseas leves; vômitos; diarreia; mialgia; fadiga; cefaleia; câibras musculares e rash (erupção cutânea).	Cefaleia; tontura; calafrios; diarreia; constipação; náusea; fadiga; dispneia; astenia; tosse.	Náusea; prurido; dor de cabeça; vômitos; constipação; diarreia; mialgia; fadiga; rash (erupção cutânea).
Efeitos adversos	Anorexia; dor abdominal; edema; retenção hídrica; aumento de peso; hemorragias do SNC e gastrointestinal; elevações de creatinina, bilirrubina, fosfatase alcalina, AST, ALT; Entre outros efeitos.	Retenção hídrica; dor abdominal; vômito; hemorragia gastrointestinal e do SNC; infecções; perda ou aumento de peso; arritmias cardíacas; prurido; febre neutropênica; inflamação de mucosas.	Trombocitopenia; neutropenia; anemia; hemorragia gastrointestinal e do SNC; anorexia; infecções; edema periférico; aumento da bilirrubina; aumento transitório das enzimas hepáticas e hiperglicemia.

Fonte: Bulas do Imatinibe, Dasatinibe e Nilotinibe

Na figura 7 abaixo temos o mecanismo de ação dos ITKs.

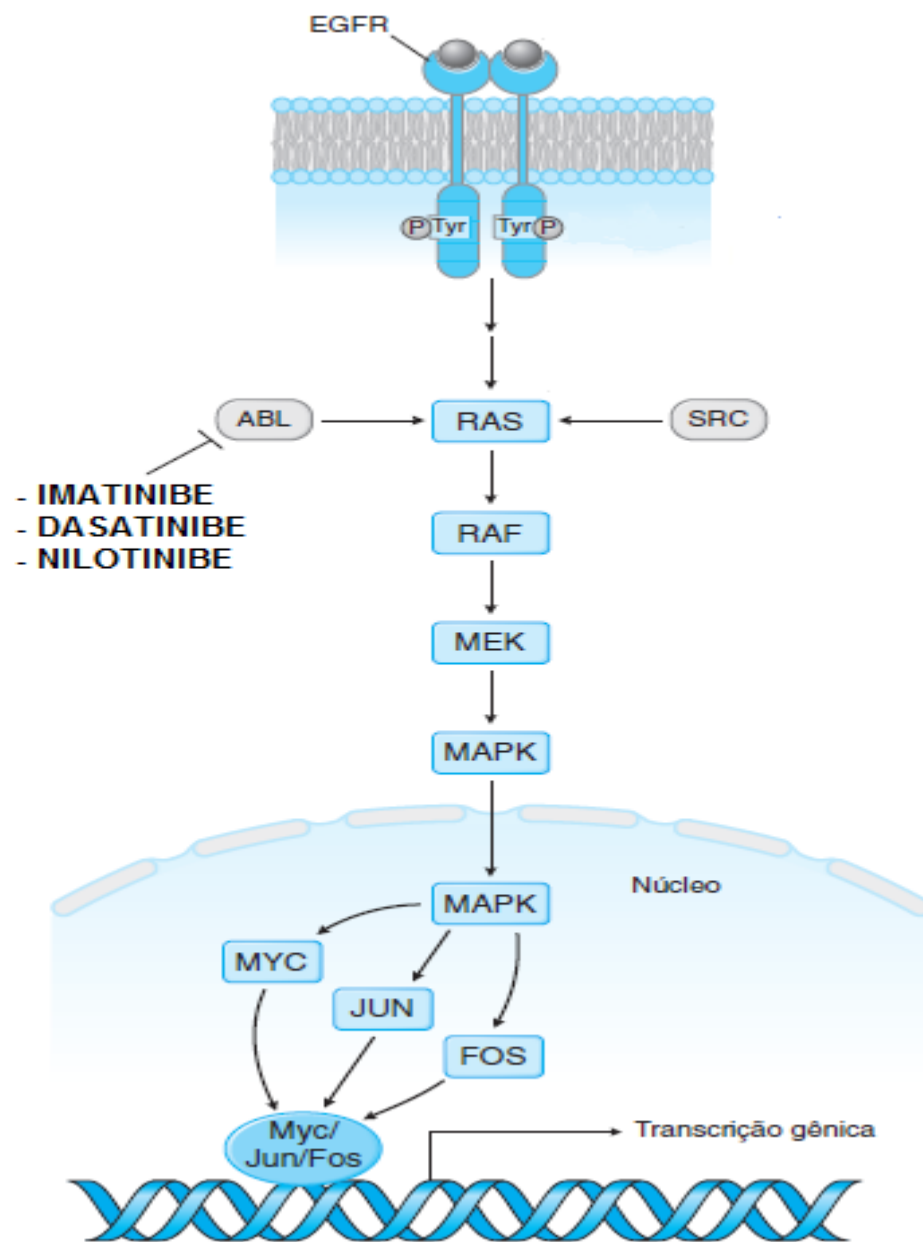


Figura 7: Mecanismo de ação dos ITKs

Fonte: Golan, 2009

a) Imatinibe

O Mesilato de Imatinibe (STI-571), conhecido comercialmente como Glivec®, foi desenvolvido no final dos anos 90, por uma empresa farmacêutica suíça, sendo primeiramente chamado de CGP 57148 (HAMERCHLAK et al, 2004). Foi sintetizado por Zimmermann, porém, a rota original desenvolvida pelo pesquisador agregou uma série de problemas, posteriormente superados para obter a melhor relação custo/benefício.

O MI é um derivado de uma substância classificada como 2-fenil-amino-pirimidina, de fórmula química $C_{29}H_{31}N_7OCH_4SO_3$ e peso molecular de 589,7 u.m.a.. Seu metabolismo e excreção se dá por via hepática, por meio da enzima CYP3A4, onde seu período de permanência no organismo é de, quase, 18 horas, sendo então eliminado pela bile ou pela urina. O estado natural deste fármaco é um pó esbranquiçado, e ao ser encapsulado adquire a cor amarelo-castanha. (DOBBIN; GADELHA, 2002).

Em maio de 2001, o *Food and Drug Administration* (FDA) - órgão norte-americano responsável pela autorização e fiscalização da venda de medicamentos e alimentos - consentiu o uso do Mesilato de Imatinibe (Glivec®) para a terapêutica da LMC em tempo recorde: dois meses e meio (GOLDMAN, 2010), claramente após pesquisas e estudos de fases I e II, para o uso em pacientes em CB, em FA ou em FC resistentes ou altamente intolerantes a IFN- α .

Paralelamente à FDA, no mesmo ano, as sugestões dos consultores do *National Institute for Clinical Excellence* do Reino Unido (NICE) para o uso do MI foram: 1) pacientes de LMC em FA; 2) uso limitado a pesquisa para a LMC em FC; e 3) manutenção de uso até decisão médica ao contrário, nos casos de pacientes de LMC em CB ou em FC que já viessem tomando tal medicação. Porém, em 2002 este instituto britânico determinou o uso desta medicação também para a terapêutica de LMC em CB ou em FC, com cromossomo Philadelphia (*bcr-abl*) positivo, por intolerância ou resistência ao IFN- α . No mesmo ano de 2002, o Mesilato de Imatinibe também foi aprovado pela *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), um órgão europeu de bastante renome, sob as mesmas condições impostas pelo NICE. (DOBBIN; GADELHA, 2002).

No Brasil, o MI foi aprovado em 2001 pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), sob a portaria SAS/MS 431, de 03/10/2001. As condições de

aceitação foram as mesmas estabelecidas pela FDA, para a época: medicamento de primeira linha de tratamento para doentes de LMC em FA ou em CB e medicamento de segunda linha para doentes de LMC em FC (INCA, 2003).

A rápida aceitação deste antileucêmico, tanto nos órgãos competentes, quanto na comunidade científica, aconteceu pelo fato de a ideia da montagem de avaliações comparativas deste com tratamentos atuais encontrar resistência dos enfermos e da comunidade médica, uma vez que realmente não existiria motivo para não acatar a droga ligeiramente, tendo como base os dados disponíveis acerca dos testes e estudos já realizados com o fármaco, nos quais evidenciam enormes evoluções no combate à doença, adicionado ao fato de que os doentes medicados estavam reagindo bem ao tratamento. (GOLDMAN, 2010).

O Imatinibe (Glivec) é um inibidor específico da tirosinocinase da oncoproteína BCR-ABL, criada pela anomalia do cromossoma Philadelphia (Ph) e induz remissão hematológica e citogenética na LMC. A atividade do Imatinibe é intercedida através do bloqueio da atividade de BCR-ABL tirosinaocinase em células de LMC com Ph+. (KANTARJIAN et al, 2006). A enzima tirosinocinase está presente em todos os eventos da LMC, no decorrer da enfermidade.

O Imatinibe foi introduzido para uso clínico em 1998. Mostrou alta eficácia e revolucionou o manejo da doença, por induzir remissões duradouras e bem tolerada em comparação com citostáticos convencionais, além de apoptose e inibição seletivamente a propagação nas linhagens celulares BCR-ABL positivas. (DRUKER et al, 2001). Hoje em dia, este fármaco é de primeira linha de escolha para o tratamento de doentes com LMC em fase crônica, adultos e pediátricos, diagnosticados com Philadelphia (+), para os quais o transplante de medula óssea não pode ser tratamento de primeira linha, nos de fase crônica após insucesso da terapêutica com interferon-alfa (INF- α), ou em fase acelerada ou crise blástica. É utilizado também em pacientes com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Philadelphia (LLA Ph+). (BACCARANI; DREYLING, 2009).

A superioridade do Imatinibe frente ao IFN-alfa foi confirmado na terceira fase do Estudo Randomizado Internacional de Interferon e STI-571 (IRIS). A resposta citotogenética substancial foi alcançada em 87% dos pacientes que receberam Imatinibe após 18 meses, em comparação com 35% naqueles que receberam IFN-alfa. (ZAHARIEVA et al, 2013).

A dose recomendada para o uso diário é de 400 a 600 mg. Por atuar de forma diferente das terapias convencionais, o MI possui efeitos colaterais em menor quantidade e menos agressivos que os tratamentos anteriores aos ITKs. É importante destacar que a terapia com MI seja ininterrupta. Estudos apontam que em média de 80% dos doentes que interrompem o tratamento proporcionam progressão da doença em um período médio de 21 meses. Porém, se o MI permanecer satisfatoriamente presente, os sinais de crescimento das células leucêmicas são interrompidos. (BONASSA; GATA, 2012; CHARLES et al, 2009).

Mas se uma quantidade insuficiente encontrar-se presente na célula, alguns sinais podem ser enviados estimulando o crescimento celular do clone leucêmico. Entretanto, esses próprios doentes respondem positivamente ao MI quando regressão ao tratamento. (BONASSA; GATA, 2012; CHARLES et al, 2009).

O MI é um agente antileucêmico que tem por particularidade acentuada representar o melhor em termos de terapia molecular focada, ou seja, a característica de agir diretamente na anomalia crítica neoplásica ao nível molecular. (DOBBIN; GADELHA, 2002; LORAND-METZE et al, 2003). Alguns anos atrás, as terapias contra o câncer tinham como alvo o DNA da célula e acometiam as células cancerosas, mas também afetavam as normais, ocasionando efeitos colaterais intensos. O MI melhorou a qualidade de vida dos pacientes com LMC. (KANTARJIAN et al, 2004).

Drogas oncológicas por via oral, como o MI, vêm sendo desenvolvidas pela indústria farmacêutica por proporcionar vantagens convenientes ao doente como supressão da necessidade do acesso venoso, menor tempo fora de casa ou do trabalho e possuem efeitos colaterais menos enérgicos. No entanto, estes medicamentos podem proporcionar desvantagens que incluem variações na absorção, custo e adesão a terapia. (MARQUES, 2007).

A absorção desse fármaco é quase completa e conecta-se às proteínas no plasma, o principal sítio de metabolismo é o fígado, e a supressão dos metabólitos ocorre maiormente por excreção biliar nas fezes. A sua meia-vida é bastante longa, aproximadamente umas 18 horas e seus efeitos adversos são principalmente sintomas gastrintestinais, fadiga, cefaleia e menos frequentes erupções cutâneas. (RANG; DALE, 2007).

A CYP3A4 compõe a principal enzima responsável pelo seu metabolismo. Diversas enzimas do citocromo p450, como a CYP1A2, a CYP2D6, a CYP2C9 e a CYP2C19 exercem um papel secundário no metabolismo dessa droga. Portanto é

necessário empregar com cuidado em indivíduos sob tratamento concomitante com medicamentos que alteram a atividade do citocromo p450 ou que exigem o metabolismo por essas isoenzimas. (KOROLKOVAS, 2011).

Cerca de 20 a 30% dos pacientes que fazem uso do MI desenvolvem resistência e descontinuem a terapia. Recomenda-se em situações de falha do MI, mudanças para os inibidores de segunda geração, seguido de transplante alogênico de célula tronco. Entre as hipóteses levantadas para a resistência, destacam-se a não inibição pelo medicamento, a concentração intracelular diminuída ou mutações pontuais levando a variações moleculares do cromossomo Ph. (BRANFORD et al., 2002; SHAH et al., 2002; O'HARE et al., 2005; ALVARENGA et al., 2010; MORALES; CARDENAS; VALENCIA, 2010; BACCARANI et al., 2009; SILVEIRA, 2011).

b) Dasatinibe

O Dasatinibe é um inibidor ABL-Cinase que liga-se à conformação ativa do domínio ABL-Cinase e às Cinases estruturalmente relacionadas às da família Src. Resultados *In-vitro* demonstram que Dasatinibe é trezentas vezes mais potente que Imatinibe frente a Blastos BCR-ABL, exceto para aqueles portadores de mutação T315I. Dasatinibe também mostrou atividade antagonista dos PDGFRs e inibitória de KIT. (OLIVIERI; MANZIONE, 2007; HOCHHAUS, 2007).

O Dasatinibe (Sprycel®) pode ser utilizado em pacientes adultos portadores da neoplasia na fase crônica, acelerada, ou blástica que mostram resistência ou intolerância a outros tratamentos, incluindo Imatinibe. Também são recomendados para adultos portadores de LLA Ph (+) que tenham oferecido resistência ou intolerância a outros tratamentos preliminares. (KOROLKOVAS, 2011). Estudos farmacocinéticos demonstraram que esse fármaco pode adentrar na barreira hematoencefálica e é um provável agente terapêutico nos casos de LLA Ph+- com enfermidade do SNC. (SANTOS; CORTES, 2012).

O Dastinibe pode induzir trombocitopenia, neutropenia e anemias graves, sendo mais amiúde nas LMC de grau avançado e LLA com cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) do que na fase crônica da LMC. Ele também pode provocar hemorragias resultantes de disfunção plaquetária, produz retenção hídrica com derrames pleural e/ou pericárdico, edema agudo de pulmão, ascite, anasarca. (KOROLKOVAS, 2011).

O Dasatinibe demonstrou-se ativo em grupos de pacientes refratários, com LMC, ou intolerantes ao Imatinibe. Os mecanismos de resistência ao Imatinibe podem ser divididos em mecanismos dependentes e independentes de BCR-ABL1. Dois mecanismos principais devem ser citados quando se estuda o Dasatinibe: as mutações do BCR-ABL1 e a ativação de vias de sinalização independentes de BCR-ABL1. Esse fármaco tem uma afinidade máxima para o BCR-ABL1 em comparação com o Imatinibe, e isto se deve à sua capacidade de se conectar à enzima em múltiplos locais de ativação. Ele é ativo para a maioria das mutações BCR-ABL1 que conferem resistência ao Imatinibe, incluindo as mutações no P-loop. Esta droga é também dependente na concepção de pontes de hidrogênio com T315, e a mutação T315I parte esta ligação e está associada com alto nível de resistência ao Dasatinibe.

Exceto a T315I, as mutações mais clinicamente relevantes associadas com a resistência ao Dasatinibe são F317L/V e V299L. (SANTOS; CORTES, 2012).

Pesquisas recentes demonstram que o Dasatinibe é um agente terapêutico muito eficaz no tratamento de pacientes com LMC que desenvolveram resistência ou intolerância ao Imatinibe, que é comumente associada ao desenvolvimento de mutações BCR-ABL1, as quais a depender do tipo determina o tipo de ITK de segunda geração a ser utilizado no tratamento da LMC. (SANTOS; CORTES, 2012).

Os efeitos colaterais dessa droga incluem citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia) no sangue periférico, com mais assiduidade em indivíduos com LMC em fase avançada, especialmente na CB, retenção de líquidos, derrame pleural e linfocitose em sangue periférico. Acontecimentos de sangramento, principalmente gastrointestinal, também podem ocorrer, de tal modo como a inibição da sinalização de plaquetas. Recentemente, foram relatados casos de hipertensão pulmonar desenvolvido em enfermos recebendo tratamento a longo prazo com o Dasatinibe. (SANTOS; CORTES, 2012).

O Dasatinibe demonstrou melhores taxas de resposta citogenética, molecular e sobrevida livre de progresso em comparação às altas doses de Imatinibe. Algumas pesquisas sobre a avaliação da relação custo-efetividade da terapêutica com Dasatinibe em relação a alta dose padrão de Imatinibe (800 mg) para indivíduos com LMC em CB e resistentes a dose padrão do Imatinibe foram desenvolvidos pela Escócia, Áustria e Espanha. No entanto, estas avaliações se alteram com relação a cada país e população. Apreciações de casos com base na expectativa de vida revelam que os doentes em fase crônica resistentes a dose padrão do Imatinibe ganha, em média, de 0,67 anos ou 0,62 anos de vida adequada a qualidade, quando tratados com 140 mg/dia de Dasatinibe, em comparação com a alta dose de MI (800 mg/dia). (GHATNEKAR; HJALTE; TAYLOR, 2010).

Estudos anteriores relatam a importante observação de que, depois de dez anos de acompanhamento, aproximadamente 22% dos enfermos em tratamento com o Dasatinibe ainda continuavam na fase crônica. Assim, o Dasatinibe é uma opção de tratamento custo-efetivo em relação ao Imatinibe em alta dose. (GHATNEKAR; HJALTE; TAYLOR, 2010).

Os resultados do estudo realizado sobre verificação de otimização da dose do Dasatinibe para pacientes com LMC-CB resistentes ou intolerantes ao MI confirmou que 100 mg de Dasatinibe uma vez por dia mantém a eficiência de 70 mg

administrados duas vezes por dia, mas com melhor tolerabilidade. Portanto uma dose menor de Dasatinibe pode diminuir os efeitos adversos e, conseguinte, os custos associados a terapêutica destes pacientes. (GHATNEKAR; HJALTE; TAYLOR, 2010).

In vitro, o Dasatinibe é ativado em linhagens celulares leucêmicas representando alterações da doença sensível e resistente ao MI. Já as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de Dasatinibe são alcançadas entre 0,5 e 6 horas (T_{max}), após a administração oral. Esse medicamento exhibe aumentos na AUC (Área Abaixo da Curva) ajustados à dose e características de eliminação lineares na faixa de dose de 15 mg a 240 mg/dia. A média da meia-vida total desse fármaco é de 3 a 5 horas. (BULA DO PRODUTO SPRYCEL®, 2010).

O Dasatinibe (Sprycel®) é um substrato da CYP3A4, o uso simultâneo dele com outros medicamentos que inibem a CYP3A4 pode elevar a exposição ao Dasatinibe (Sprycel®) e por isso deve ser evitada. Paciente em tratamento com Sprycel® deve ser realizado um intenso monitoramento, e a redução da dose do Sprycel® é considerada se a administração sistêmica de um inibidor potente da CYP3A4 não puder ser evitada. (KOROLKOVAS, 2011). Drogas que induzem a atividade da CYP3A4 podem baixar as concentrações plasmáticas do Dasatinibe (Sprycel®). Se o Sprycel® precisa ser administrado com um indutor da CYP3A4, um aumento na dose do medicamento deve ser considerado. O Dasatinibe (Sprycel®) é um inibidor tempo-dependente da CYP3A4. (KOROLKOVAS, 2011).

c) Nilotinibe

O Nilotinibe (Tasigna®) pode ser utilizado em pacientes adultos portadores da neoplasia na fase crônica e acelerada que mostram resistência ao Imatinibe (Glivec®) ou em pacientes na fase blástica da LMC. Um dos principais mecanismos de resistência nestes pacientes é a mutação no domínio cinase da BCR-ABL. Devido à sua estrutura química, Nilotinibe demonstrou atividade anticancerígena na LMC através da sua capacidade em inibir seletivamente a autofosforilação de BCR-ABL, similarmente ao Imatinibe, porém estas pequenas variações no modo de ligação permitiram que Nilotinibe tivesse maior potência que o Imatinibe e uma maior eficácia em inibir a proliferação celular de linhagens imatinibe sensíveis e formas mutantes da BCR-ABL resistentes ao Imatinibe. (BLAY; MEHREN, 2011).

O Nilotinibe (Tasigna®) é um inibidor de tirosinocinase de segunda geração, análogo ao Mesilato de Imatinibe (MI), com potência 20 a 50 vezes maior que a atividade inibitória do MI sobre a proteína BCR-ABL, mas não é ativo contra a mutação T315I. A cópia mutante Y253H pode ser também relativamente resistente ao Nilotinibe, tão quanto E255V/K e F359V. (RAY et al, 2007; KANTARJIAN et al, 2006).

Estudos sugerem que 32 dos 33 sítios de mutação na BCR-ABL resistente ao MI são mais sensíveis ao nilotinibe. Além disso, ele é um inibidor de múltiplos alvos de tirosina-cinases, mais especificamente, as famílias C-Kit e PDGFR. (WEISBERG et al., 2005; HANTSCHHEL; RIX; SUPERTI-FURGA, 2008; LECOUTRE et al., 2012).

A dose recomendada de Nilotinibe (Tasigna®) é de 400 mg duas vezes. A terapia deverá prosseguir enquanto o paciente continuar a ser beneficiado. Ele deve ser administrado duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas, aproximadamente, e duas horas antes de ingerir qualquer alimento, não consumir nenhum alimento por pelo menos uma hora após o medicamento. O Tasigna® pode ser administrado em combinação com fatores de crescimento hematopoiéticos, tal como eritropoietina, e também pode ser administrado com hidroxiureia ou anagrelida, se clinicamente indicado. (BULA DO PRODUTO TASIGNA®, 2014).

A concentração máxima do Nilotinibe é alcançada 3 horas após a administração oral e a absorção é de aproximadamente 30%. A exposição ao Nilotinibe é intensificada pela alimentação, devido a isso é indicado que o paciente tome esse medicamento uma hora antes ou duas horas depois das refeições.

Em pessoas saudáveis, o Nilotinibe é metabolizado principalmente no fígado, por oxidação e hidroxilação. A atividade farmacológica de Nilotinibe é atribuída bem mais ao composto original do que a seus metabolitos, que são formados sob ação principalmente do CYP3A4 com uma menor participação do CYP2C8. (BULA DO PRODUTO TASIGNA®, 2014).

Em pacientes saudáveis, mais de 90% da dose do fármaco é eliminado através das fezes em aproximadamente 7 dias. Já o fármaco original foi responsável por 69% da dose administrada. A meia-vida de eliminação do Nilotinibe com administração uma vez ao dia é estimada em aproximadamente 17 horas. E a variabilidade entre doentes na farmacocinética foi de moderada a elevada. (RAMALHO; LIMA, 2013).

Este medicamento não pode ser tomado por pacientes que são cardíacos ou tem algum problema no coração principalmente relacionado ao intervalo QT, pois Nilotinibe tem o potencial de prolongar a repolarização ventricular cardíaca.

A absorção e a eliminação do Nilotinibe podem ser influenciadas por fármacos que comprometem a atividade do citocromo P450 (CYP3A4) e/ou a glicoproteína P, bomba de efluxo de múltiplos fármacos. (BASEL; et al, 2006). Geralmente, os fármacos que induzem a CYP3A4 tem a possibilidade de diminuir a exposição ao Nilotinibe, enquanto os fármacos que inibem a atividade de CYP3A4 podem elevar a exposição ao Nilotinibe. A biodisponibilidade de Nilotinibe em pessoas saudáveis aumentou três vezes quando este foi administrado simultaneamente com um forte inibidor de CYP3A4, cetoconazol. O Nilotinibe é um inibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9e CYP2D2 *in vitro* e pode aumentar a exposição a fármacos metabolizados por essas enzimas. Deste modo, fármacos com índice terapêutico restrito não precisa ser administrados com Nilotinibe. (RAMALHO; LIMA, 2013).

5. PERSPECTIVAS

Estudiosos relatam que, muito ainda tiveram extraordinários progressos para a terapia da LMC, ainda há evoluções significativas a serem realizadas. Nenhum dos ITKs disponíveis atualmente é capaz de erradicar a leucemia de células-tronco, e a interrupção do tratamento acarretará na recaída, na maior parte dos casos. O ambiente médico e científico ainda necessita entender o que estimula a sobrevivência das células-tronco leucêmicas BCR-ABL1-positivas, e como seria possível romper esses mecanismos de forma definitiva para se obter a cura desta enfermidade. (SANTOS; CORTES, 2012).

A despeito do amplo sucesso do Imatinibe e dos ITKs de segunda geração, o Nilotinibe e o Dasatinibe, parte dos doentes são resistentes a essas drogas ou exibem progressão da doença independente do tratamento. Isto é particularmente verdadeiro para os doentes com a mutação T315I, onde o tratamento com Imatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe são ineficazes. (THIENELT; GREEN; BOWLES, 2012).

O Bosutinibe (SKI-606) é, similarmente ao Dasatinibe, um duplo inibidor funcional contra Src/Abl na LMC, sendo um composto 4 anilino-3-quinolino-carbonitrila. (GOLAS et al, 2003). Estudos têm demonstrado a caracterização *in vitro* e *in vivo* deste duplo inibidor contra modelos de LMC que são resistentes ao Imatinibe. (PUTTINI et al, 2006). Este fármaco mostrou ser um potente agente antiproliferativo e pró-apoptótico contra as células da LMC em cultura. (GOLAS et al, 2003).

A amostra de inibição da tirosina cinase do Bosutinibe é análoga ao analisado com o Imatinibe, mas maiores concentrações do MI são solicitadas para inibição. A semelhança da amostra de inibição recomenda que estes dois componentes dividem um mecanismo comum de inibição. (PUTTINI et al, 2006).

Em contraste ao Imatinibe e ao Dasatinibe, o Bosutinibe não tem atividade inibitória contra o C-Kit ou PDGFR, o que pode diminuir os efeitos colaterais da droga; do mesmo modo, o Bosutinibe é capaz de agir inibindo algumas mutações do gene BCR-ABL. (PUTTINI et al, 2006). A atividade inibitória do Bosutinibe está em estágio de desenvolvimento, sendo avaliada nas fases I e II da LMC. (JABBOUR et al, 2007).

Portanto é preciso pesquisar novas drogas. O Bosutinibe é um ITK de terceira geração que mira as vias do BCR-ABL e do c-Src, mas não afeta o PDGFR ou o C-KIT. Já o Ponatinibe é outro inibidor da BCR-ABL em desenvolvimento clínico. Este

agente tem a característica única de atuar contra a LMC que leva uma mutação T315I. Devido a essa razão, os resultados finais deste estudo estão sendo ansiosamente aguardados. Apesar destes tantos estudos e drogas com bastante sucesso, ainda há uma precisão emergente de progresso, e estes novos agentes, o Bosutinibe e o Ponatinibe, estão prontos para prosseguir enormes avanços na terapêutica da LMC. (THIENELT; GREEN; BOWLES, 2012).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A procura pelo tratamento individualizado e com o menor risco de efeitos indesejáveis ou colaterais sempre foi uma meta dos médicos, farmacologistas, farmacêuticos. Por isso têm sido pesquisadas novas formas e formulações farmacêuticas buscando aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade dos medicamentos, como é o caso dos inibidores de tirosinocinase em relação a leucemia. No entanto, os estudos dirigidos com abordagem genética de doentes foram poucos explorados. A descrição da sequência completa do genoma humano trouxe perspectivas de aplicações potenciais das informações do genoma, transcriptoma e proteoma para o estudo de novos alvos terapêuticos e da possibilidade, em um futuro breve, de uso da medicação individualizada.

Atualmente tem-se estudados novos inibidores da tirosina cinase do BCR-ABL, para que combatam a mutação de genes como o T315I, tais estudos são para descobrir inibidores de terceira linha e com isso poderemos até achar a cura da leucemia. Mas para isso requer bastantes estudos minuciosos para que não haja nenhuma sequela em indivíduos que venham a tomar esses inibidores de terceira linha para tal enfermidade. Queremos sim achar a cura por completa dessas mutações de genes que são resistentes as medicações atuais, ou seja, aos inibidores de tirosina cinase de primeira e segunda linha.

Para que isso tudo ocorra em um futuro próximo, precisamos aprofundar mais as nossas pesquisas e estudos nos inibidores de tirosinocinase, pois são esses inibidores que podem ter a chave da cura para a leucemia.

Então deixo aqui uma pergunta para responder quem sabe em um futuro breve: será que vamos obter a cura definitiva para a leucemia?

REFERÊNCIAS

ALVARENGA et al. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com imatinibe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 32(2): 116-122, 2010.

BACCARANI, M.; DREYLING, M. Chronic Myelogenous Leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 20 Suppl., 4, 105-7, 2009.

BACCARANI, M.; ROSTI, G.; DE VIVO, A. Arandomized study of interferon alpha versus interferon alpha and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 99(5): p.1527-1535, 2005.

BASEL, S. Nilotinibe (nilotinib) Basic Prescribing Information. **Novartis**; 2006.

BASKIEWICZ-MASIUK, M. B. The role of the STAT5 proteins in the proliferation and apoptosis of CML and AML cells. **Eur J Haematol**, v.72, n.6, p.420-9, 2004.

BEM-NERIAH, Y.; DALEY, G. Q.; MÊS-MASSON, A. M.; WITTE, O. N.; BALTIMORE, D. The chronic myelogenous leucemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. **Science**, v.233, n.4760, p.212-4, 1986.

BLAY, J. Y; MEHREN, M. V. Nilotinib: A Novel, Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. **Seminars in Oncology**, v38, No2, Suppl1, pp S3-S9, April 2011.

BONASSA, E. M. A.; GATA, M. I. R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. Ed. Atheneu. 4ª ed. São Paulo, 2012.

BORTOLHEIRO T. C.; CHIATTONE C. S. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 30(Supl.1):3-7, 2008.

BRANFORD et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate – binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. **Blood** 99(9): 3472-3475, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. A situação do câncer no Brasil/Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BUENO DA SILVA, A. E. B. Aspectos moleculares da transformação celular induzida por Bcr-Abl. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.

Bula do produto GLIVEC® (mesilato de imatinibe). Aprovada pela ANVISA em 19/09/2013.

Bula do produto SPRYCEL® (dasatinibe). Aprovada pela ANVISA em 19/04/2010.

Bula do produto TASIGNA® (nilotinibe). Aprovada pela ANVISA em 11/02/2014.

CHARLES, F. L. Medicamentos Lexi-Campi Manole, uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde. Editora Manole Ltda. 1ª ed. Brasileira, 2009.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** [online]. vol.32, n.4, pp. 308-316. ISSN 1516-8484. Epub Aug, 2010.

CHOPRA, R. Q. Q. PU.; ELEFANTY, A. G. Biology of BCR-ABL. **Revista Blood**, v.13, n.4, p.211-29, 1999.

COOPER, G. M.; GEOFFREY, M.; ROBERT, E.; HAUSMAN. **A célula: uma abordagem molecular**. Tradução: Maria Regina Borges-Osório – 3ª edição – Porto Alegre: Artmed, 736p: il; 28 cm. ISBN 978-85-363-0883-8, 2007.

CORTES, J. E.; EGORIN, M. J.; GUILHOT, F.; MOLIMARD, M.; MAHON, F. X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. **Leukemia**. 23(9):1537-44, 2009.

CORTEZ, D.; KADLEC, L.; PENDERGAST, A. M. Structural and signaling requirements for BCR-ABL-mediated transformation and inhibition of apoptosis. **Mol Cell Biol**, v.15, n.10, p.5531-41, 1995.

DAZZI, F.; SZYDLO, R.; CRADDOCK, C. Comparison of single-dose and escalating dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. **Blood**. 95(1): p.67-71, 2000.

DE CAMPOS, M. G.; ARANTES, A. D. E. M.; DE OLIVEIRA, J. S.; CHAUFFAILLE, M. L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. **Leuk Res**. 34(4):542-4. Apr, 2010.

DOBBIN, J. A.; GADELHA, M. I. P. Mesilato de imatinibe para tratamento da Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 48(3): 429-438, 2002.

DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G.; GATHMANN, I.; KANTARJIAN, H.; GATTERMANN, N.; DEININGER, M. W.; SILVER, R. T.; GOLDMAN, J. M.; STONE, R. M.; CERVANTES, F.; HOCHHAUS, A.; POWELL, B. L.; GABRILOVE, J. L.; ROUSSELOT, P.; REIFFER, S. J.; CORNELISSEN, J. J.; HUGHES, T.; AGIS, H.; FISCHER, T.; VERHOEF, G.; SHEPHERD, J.; SAGLIO, G.; GRATWOHL, A.; NIELSEN, J. L.; RADICH, J. P.; SIMONSSON, B.; TAYLOR, K.; BACCARANI, M.; S. O. C.; LETVAK, L.; LARSON, R. A.; IRIS, I. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**. 355(23):2408-17, 2006. Comment in: **N Engl J Med**. 356 (17):1780; author reply 1780, 2007.

DRUKER, B. J.; TALPAZ, M.; RESTA, D. J.; PENG, B.; BUCHDUNGER, E.; FORD, J. M.; *et al*. Efficacy and safety of a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**. 344(14):1031-7, 2001.

EDLING, C. E.; HALLBERG, B. "c-Kit--a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase". **Int. J. Biochem. Cell Biol.** 39 (11): 1995–8, 2007.

EFFGEN, S. K. **Fisioterapia pediátrica: atendendo as necessidades das crianças**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

EHRHARDT, A.; EHRHARDT, G. R.; GUO, X.; SCHRADER, J. W. Ras and relatives-job sharing and networking keep an old family together. **ExpHematol**, v.30, n.10, p.1089-106, 2002.

FERNANDEZ-LUNA, J. L. Bcr-Abl and inhibition of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. **Apoptosis**, v.5, n.4, p.315-8, 2000.

FERREIRA, A. B. H. **Novo Dicionário da Língua Portuguesa**. Segunda ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira. pág.332, 1986.

FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. ed. 2. Editora Atheneu, São Paulo, 2010.

FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A., Em **Principles of Medicinal Chemistry**. Eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, p.822-845, 1996.

GESBERT, F.; GRIFFIN, J. D. Bcr/Abl activates transcription of the Bcl-X gene through STAT5. *Blood*, v.96, n.6, p.2269-79, 2000.

GHATNEKAR, O. L. A.; FRIDA, H. J.; MATTHEW, T. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib—a Swedish model application. **Acta Oncol.** 49(6):851-8. August, 2010.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia. A base fisiopatológica da farmacoterapia.** Guanabara Koogan, 3ª edição, 2009.

GOLAS, J. M.; ARNDT, K.; ETIENNE, C.; LUCAS, J.; NARDIN, D.; GIBBONS, J. *et al.* SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. **Cancer Res.** 63(2):375-8, 2003.

Goldman, J. M. Chronic myeloid leukemia: a historical perspectiva *Semin Hematol.* Oct;47(4):302-11, 2010.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D.; CECIL: **tratado de medicina interna.** ed. 22 Rio de Janeiro: Elsevier. V.2, 2005.

GOTLIB, J.; COLLS, J.; MALONE, J. M.; SCHRIER, S. L.; GILLILAND, D. G.; COUTRÉ, S. E. The FIP1L1-PDGFRa fusion tyrosine kinase in hypereosinophilici syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification and management. *Blood.* 103(8): 2879-91, 2004.

GUEMBAROVSKI, R. L.; COLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. **Genética na escola.** V.3, n.1, p.4-7, 2008.

Guyton, A. C.; Hall, J. E. **Tratado de fisiologia médica.** Ed.11. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HAMERSCHLAK, N. et al. **Leucemia Mielóide Crônica e Imatinibe: 48 Meses deEvolução.** Artigo Científico (Hospital Israelita Albert Einstein), 2004.

HANTSCHER, O.; RIX, U.; SUPERTI-FURGA, G. Targel spectrum of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leukemia & Lymphoma,* 49(4): 615-619, 2008.

HARRIS, N. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal of the International Lymphoma Study Group. *Blood*, v.84, p.1361-92, 1994.

HEHLMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J. Randomized Comparison of Interferon-alpha with Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. **The German CML Study Group**. *Blood*. 84(12): p.4064-4077, 1994.

HELDIN, C.H.; WESTERMARK, B. "Platelet-derived growth factor: three isoforms and two receptor types". **Trends Genet**. 5(4): 108-11. April, 1989.

HOCHHAUS, A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. **Expert Opinion**. 8(18):3257-64, 2007.

<http://drauziovarella.com.br/crianca-2/leucemia/>

<http://www.inca.org.br/cancer>, acessada em Junho 2003.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Leucemia [homepage da Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; c1996-2010 [acesso em 13 junho 2010]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia>.

JABBOUR, E. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. **Cancer**. 109(11):2171-81, 2007.

JABOOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leucemia: Update on diagnosis, monitoring, and management. **Am J Hematol**. 2012-087-1037-1045, 2012.

JAFFE, E. S. et al. (Ed.). Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.

JAGNI, Z. A.; SINGH, R.; KHOSRAVI-FAR, F. O tumor suppressors and BCR-ABL-induced leukemia: A matter of evasion of apoptosis. **Biochim Biophys Acta**, 2007.

KANTARJIAN H. M.; TALPAZ, M; GILES, F.; O'BRIEN, S.; CORTES, J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. **Ann InternMed** .145:913-23, 2006.

KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J. E.; O'BRIEN, S. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α . *Blood*.104:1979-88, 2004.

KANTARJIAN, H.; GILES, F.; WUNDERLE, L. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive leukemias. **New England Journal of Medicine**. 354(24): p.2542-2551, 2006.

KANTARJIAN, H.; GILES, F.; QUINTAS-CARDAMA, A; CORTES, J. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leucemia. **Clinic Cancer Res**, v.13, n.4, p.1089-97, 2007.

KANTARJIAN, H.; SMITH, T.; O'BRIEN, S. Prolonged Survival in Chronic Myelogenous Leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. **Annals of Internal Medicine**. 122(4): p.254-261, 1995.

KAWAUCHI, K.; OGASAWARA, T.; YASUYAMA, M.; OHKAWA, S. Involvement of Akt kinase in the action of STI571 on chronic myelogenous leukemia cells. **Blood Cells Mol Dis**, v.31, n.1, p.11-7, 2003.

KLEJMAN, A.; RUSHEN, L.; MORRIONE, A.; SLUPIANEK, A.; SKROSKI, T. Phosphatidylinositol-3 kinase inhibitors enhance the anti-leukemia effect of STI571. **Oncogene**, v.21, n.38, p.5868-76, 2002a.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C.; CUNHA, B. C. A. **DTG, dicionário terapêutico Guanabara**: edição 2011-2012. – 18.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pág. 12.35-12.36, 2011.

LECOUTRE, P. D.; GILES, F. G.; HOCHHAUS, A. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leucemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24 – month follow up results. **Leukemia**, 26(6): 1189-1194, 2012.

LEONG, K. G.; WANG, B. E.; JOHNSON, L.; GAO, W. Q. "Geração de próstata a partir de uma única célula-tronco adultas" *Nature* 456 (7223): 804-8. Outubro, 2008.

LONGO, D.; FAUCI, A.; KASPER, D. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 18th ed.: McGraw-Hill; 2012.

LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica**. ed. 2. v.3. São Paulo: Rocca; 2009.

LORAND-METZE, I. et al. **Fatores que Influem na Resposta Citogenética com o uso do Imatinibe em Pacientes com Leucemia Mielóide Crônica**. Artigo Científico(Hemocentro/Unicamp), 2003.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia** 6. Ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006.

MARQUES, P. A. C. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer a terapia antineoplásica oral. **Acta Paul Enferm**. V.28, n.2, p.323-9, 2007.

MCWHIRTER, J. R.; GALASSO, D. L.; WANG, J. Y. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. **Mol Cell Biol**, v.13, n.12, p.7587-95, 1993.

MELO, J.; BARNES, D. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. **Nature Reviews Cancer**. 7(6): p.441-453, 2007.

MELO, J.; GOLDMAN, J. Myeloproliferative Disorders: Hematologic Malignancies New York: Springer; 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; *Mensagem aos médicos. Câncer Fundamentos*, Secretária de Assistência Médica-Divisão Nacional de Câncer; Brasília, p.7-47, 1971.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER NO BRASIL. INCA. Rio de Janeiro, 2013.

MORALES C.; CARDENAS, V. T.; VALENCIA, J. E. Leucemia Mielóide Crônica: diagnóstico y tratamiento. **CES Medicina**, 24(1): 97-108, 2010.

MUGHAL; GOLIDMAN. *Frontiers in Bioscience* 11, 198-208, January 1, 2006.

O'HARE, et al. *In vitro* activity of Bcr-abl inhibitors AMN 107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. **Cancer Research**, 65: 4500-4505, 2005.

OLIVEIRA, R. A. G.; NETO, A. P. **Anemia e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais**: Roca, pág. 111-157, São Paulo, 2004.

OLIVIERI, A.; MANZIONE, L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy." **Ann Oncol** 18 Suppl 6: vi, 42-6, 2007.

PARKIN, D. M.; MUIR, C. S. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. **IARCSci Publ.** 120:45-173, 1992.

PENDERGAST, A. M.; QUILLIAM, L. A.; CRIPE, L. D.; BASSING, C. H.; DAI, Z.; LI, N.; BATZER, A.; RABUN, K. M.; DER, C. J.; SCHLESSINGER, J. et al. BCR-ABL-induced oncogenesis is mediated by direct interaction with the SH2 domain of the GRB-2 adaptor protein. **Cell**, v.75, n.1, p.175-85, 1993.

PERROTTI, D.; CALABRETTA, B. Post-transcriptional mechanisms in BCR/ABL leukemogenesis: role of shuttling RNA-binding proteins. **Oncogene**, v.21, n.56, p.8577-83, 2002.

PERROTTI, D.; TURTURRO, F.; NEVIANI, P. BCR/ABL, mRAN translation and apoptosis. **Cell Death Differ**, v.12, n.6, p.534-40, 2005.

PUTTINI, M.; COLUCCIA, A. M.; BOSCHELLI, F.; CLERIS, L.; MARCHESI, E.; DONELLA-DEANA, A. et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. **Cancer Res.** 66 (23):11314-22, 2006.

RAMALHO, M. R.; LIMA, F. C. V. Avaliação do efeito terapêutico do nilotinibe (AMN107) em pacientes com leucemia mielóide crônica. Brasília, **Trabalho de conclusão de curso** – no Centro Universitário de Brasília, 2013.

RANG & DALE Farmacologia / H. P. Rang... [et al.]; [tradução de Raimundo Rodrigues Santos e outros]. – Rio de Janeiro: Elsevier, p.719-721, 731, 2007.

RAPONI, S.; DE PROPRIS, M. S.; WAI, H.; INTOPPA, S.; ELIA, L.; DIVERIO, D. et al. An accurate and rapid flow cytometric diagnosis of BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, 94(12):1767-70, 2009.

RAY, A.; COWAN-JACOB, S.; MANLEY, P. Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the Abl kinase inhibitor AMN 107 (nilotinib) by a random mutagenesis study. *Blood*. 109(11): p.5011-5015, 2007.

SALESSE, S.; VERFAILLIE, C. M. BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia. **Oncogene**, v.21, n.56, p.8547-56, 2002.

SANTOS, F. P. S.; CORTES, J. Dasatinib for the treatment of Philadelphia Chromosome positive leukemias (review). **Expert Opin Pharmacother**; 2381-2395, 2012.

SAWYERS, C. L.; MCLAUGHLIN, J.; WITTE, O. N. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. **J Exp Med**, v.181, n.1, p.307-13, 1995.

SHAH et al. Multiple BCR/ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. **Cancer Cell**, 2(2): 117-125, 2002.

SILVEIRA, C. A. P. Resposta ao tratamento com mesilato de Imatinibe nos portadores de Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, **Universidade de Brasília**. Brasília, 2011.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. Em *Oncology*, Jonhston, P. G. ed; Oxford University Press: Oxford, 2001, p. 1-14, 121-132; Chabner, B. A.; Longo, D. L. Em *Cancer chemotherapy and biotherapy*, 2a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, 2001.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; PILERI, S. A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. W. World Health Organization Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, France, 2008.

THIENELT, C. D.; GREEN, K.; BOWLES, D. W. New and established tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Drugs Today (Barc)*. 48(9):601-13. Sep, 2012.

VAN ETEN, R. A.; JACKSON, P.; BALTIMORE, D. The mouse type IV c-abl gene product is a nuclear protein, and activation of transforming ability is associated with cytoplasmic localization. **Cell**, v.58, n.4, p.669-78, 1989.

VARDIMAN, J.; HARRIS, N.; BRUNNING, R. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 100(7): p. 2282-2302, 2002.

VARDIMAN, J.; THIELE, J.; ARBER, D. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 114(5): p. 937-951, 2009.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. The multistep nature of cancer. **Trends Genet**, v.9, n.4, p.138-41, 1993.

WEISBERG, E.; MANLEY, P. W.; BREITENSTEIN, W. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. **Cancer Cell**, 5:129-141, 2005.

WILLIAMS, L. T. "Signal transduction by the platelet-derived growth factor receptor". *Science* 243 (4898): 1564–70, March 1989.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, nutrition and prevention of cancer: A global perspective. Washington: **American Institute for Cancer Research**; p.35-71, 508-40, 1997.

World Health Organization. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. Geneva: WHO; p. 61-111, 1998.

ZAHARIEVA, M. M.; AMUDOV, G.; KONSTANTINOV, S. M.; GUENOVA, M. L.
Capítulo 7 - **Modern Therapy of Chronic Myeloid Leukemia**. Livro: Edited
by [Margarita Guenova and Gueorgui Balatzenko](#), ISBN 978-953-51-1127-6, 244
pages, Publisher: In Tech, Chapters published under [CC BY 3.0 license](#)DOI:
10.5772/45914. May 15, 2013.